

Claudia Schütz

Die isolierte
gastrointestinale Perfusion am Schwein
Hämatologische
und serologische Untersuchungen

Das
München
1905



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554812_0004

Aus der Medizinischen Tierklinik (Lehrstuhl für Innere
Krankheiten der Kleintiere) der Tierärztlichen
Fakultät der Universität München

Vorstand: Professor Dr.med.vet.Dr.h.c. G. Dirksen
übernommen von: Professor Dr.med.vet. W. Bollwahn

angefertigt unter Leitung von:
Priv. Doz. Dr.med.vet. Dr.med.habil. W. Erhardt

Institut für Experimentelle Chirurgie
der Technischen Universität München

Direktor: Professor Dr. med. Günther Blümel

Die isolierte gastrointestinale Perfusion am Schwein -
Hämatologische und serologische Untersuchungen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig - Maximilians - Universität München

von
Claudia Schütz
aus
Rheinfelden

München 1985

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: _____ Prof. Dr. W. Leidl _____

Referent: _____ Prof. Dr. Dr.h.c. G. Dirksen _____

Korreferent: _____ Priv. Doz. Dr. Dr.habil. H. Petry _____

Tag der Promotion : _____ 26. Juli 1985 _____

Meinen Eltern in Dankbarkeit
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Schrifttum	3
2.1. Überblick über Behandlungsmethoden bei malignen Tumoren	3
2.1.1. Bestrahlung	3
2.1.2. Chirurgische Behandlung	3
2.1.3. Hyperthermie	4
2.1.4. Tumorthherapie durch Stimulation des zellulären Abwehrsystems	4
2.1.5. Perfusion	5
2.1.6. Chemotherapie	5
2.2. Chemotherapie mit Zytostatika	7
2.3. Perfusion : Klinisches und experimentelles Schrifttum	12
2.3.1. Ganzkörperperfusion	12
2.3.2. Extremitätenperfusion	15
2.3.3. Isolierte Organperfusion	18
2.3.4. Isolierte Organperfusion durch einen extrakorporalen Kreislauf	20
2.4. Blut- und Serumwerte beim Schwein	23
III. Eigene Untersuchungen	28
3.1. Fragestellung	28
3.2. Material und Methodik	
3.2.1. Versuchstiere	28
3.2.2. Vorbereitung	28
3.2.3. Anästhesie	29
3.2.3.1. Einleitungsanästhesie	
3.2.3.2. Langzeitanästhesie	29
3.2.4. Operationstechnik	31
3.2.5. Apparatur	34
3.2.6. Versuchsablauf	36
a. Gruppen	36
b. Nachbehandlung der Schweine	38
IV. Ergebnisse	40
4.1. Zusammenstellung der zwei Tiergruppen und ihrer Überlebensraten	40
4.2. Tabellarische und graphische Darstellung	41
4.2.1. Harnstoff	42
4.2.2. Kreatinin	44
4.2.3. Chlorid	46

	Seite
4.2.4.	Natrium 48
4.2.5.	Kalium 50
4.2.6.	Kalzium 52
4.2.7.	Gesamt - Eiweiß 54
4.2.8.	γ - GT 56
4.2.9.	Alkalische Phosphatase 58
4.2.10.	GOT 60
4.2.11.	GPT 62
4.2.12.	Kreatinkinase 64
4.2.13.	α - Amylase 66
4.2.14.	Lipase 68
4.2.15.	Laktat 70
4.2.16.	Leukozyten 72
4.2.17.	Erythrozyten 74
4.2.18.	Thrombozyten 76
4.2.19.	Hämoglobin 78
4.2.20.	Hämatokrit 80
4.3.	Vergleich der Einzelwerte der verstorbenen Tiere mit dem ent- sprechenden Mittelwert der Über- lebenden 82
4.4.	Berechnung des GOT / CK Quotienten 86
4.5.	Beschreibung der Ergebnisse 87
V.	Diskussion
5.1.	Betrachtung der Blutwerte 91
5.2.	Kritische Betrachtung der Perfusionsmethode 95
VI.	Schrifttumsverzeichnis 96
VII.	Zusammenfassung 111
VIII.	Summary 112
IX.	Verzeichnis der Abkürzungen 113

I. Einleitung

Die Erfolge bei der Behandlung maligner Tumore sind bisher nicht zufriedenstellend. Ein Großteil der medizinischen Forschung gilt daher der Verbesserung der Krebstherapie. Die gesetzten Ziele bei der Behandlung bösartiger Geschwülste sind grundsätzlich die gleichen wie bei jeder anderen Erkrankung : Maximaler Heilungserfolg ist bei möglichst geringer negativer Beeinflussung des Gesamtorganismus anzustreben.

Gerade aber die "Individualität", d.h. die unterschiedliche Bösartigkeit, Ausdehnung, Lage und Metastasierung der Tumore von Patient zu Patient einerseits (71) und die außerordentliche Toxizität der Therapiemaßnahmen andererseits machen stark differenzierte und abgewogene Behandlungen notwendig. Generell sind die Tumortherapien in Ganzkörper- und Regionalbehandlungen einzuteilen.

Die systemische Therapie in Form von Bestrahlung, Chemotherapie und Hyperthermie wird wegen ihrer hohen "Toxizität" nur angewandt, wenn eine Ausbreitung von Tumormetastasen in weite Gebiete des Körpers nachgewiesen ist oder dringend vermutet werden muß.

Die regionale Therapie (Chirurgie, lokale Bestrahlung, regionale zytostatische oder hypertherme Perfusion, regionale Hyperthermie) ist nur bei eingrenzbarem Tumorbefall sinnvoll und wegen der Möglichkeit radikaleren Vorgehens auch erfolgversprechender.

Ziel der vorliegenden Untersuchung soll es sein, eine isolierte, regionale gastrointestinale Perfusion mit Chemotherapeutika an klinisch gesunden Schweinen durchzuführen und speziell deren eventuelle Auswirkungen auf verschiedene hämatologische und serologische Parameter des Gesamtorganismus zu untersuchen.

II. Schrifttum

2.1. Überblick über Behandlungsmethoden bei malignen Tumoren

2.1.1. Bestrahlung

Die Strahlentherapie läßt sich zurückführen auf das Bergonié- Tribondeau - Gesetz, welches besagt, daß die Zellen einer Neubildung schneller wachsen und sich teilen als die des gesunden Gewebes und deshalb strahlensensibler sind. (97).

Man kann sie in Kombination mit einer vorausgegangenen Operation oder als alleinige Therapieform anwenden. Allerdings treten nach einer Bestrahlung im OP - Gebiet häufig Wundheilungsstörungen auf (22).

Verwendet werden korpuskuläre (α - und β - Strahlen) sowie Röntgen- bzw. Gammastrahlen (48,57).

Sie kann sowohl lokal als auch systemisch erfolgen. Die lokale Strahlentherapie wird meist mit ultraharten Röntgen- oder Ultragammastrahlen durchgeführt, die systemische mit Teleröntgentherapie (57). Meist bringt die Ganzkörperbestrahlung keine Verbesserung des Krankheitszustandes (12, 18).

Eine weitere Form der Bestrahlung ist das Afterloading-Verfahren. Hier werden radioaktive Substanzen in ein Hohlorgan oder über Hohladeln für kurze Zeit an den Ort des Tumors gebracht und wieder entfernt (19,76). Die Bestrahlungszeit wird bei hoher Dosisleistung in unmittelbarer Nähe des Tumors herabgesetzt.

2.1.2. Chirurgische Behandlung

Bei der Behandlung maligner Tumore durch chirurgische

Maßnahmen muß im Einzelfall abgewogen werden, inwieweit bei hohem Operationsrisiko eine längere Überlebenszeit zu erwarten ist.

Man strebt eine möglichst weitgehende Resektion im gesunden Gewebe an und räumt das regionäre Lymphknotengebiet mit aus. (48).

2.1.3. Hyperthermie

Die Hyperthermie wirkt selektiv toxisch auf Tumorzellen (17), indem sie die Tumorzellmembran schädigt (62). Dadurch wirkt sie synergistisch mit der Chemo- und Strahlentherapie (41,74).

Man unterscheidet eine Ganzkörperhyperthermie, die mit verschiedenen Methoden, wie Heißwasserbäder, Heißwassermatten, Heißluftkammern, Mikrowellen, Ultraschall oder durch einen extrakorporalen Kreislauf, erzeugt wird, und eine lokale Hyperthermie (17,51,62).

In vivo erzielt man durch die Hyperthermie alleine oder in Kombination mit einer Chemotherapie eine Regression von Primärtumoren und oft auch ein Verschwinden disseminierter Metastasen (60,62,70).

2.1.4. Tumorthherapie durch Stimulation des zellulären Abwehrsystems

V. ARDENNE (9) benützte für die Tumor - Rezidiv - und Metastasen - Prophylaxe die O_2 - Mehrschritt - Immunstimulation (6,7,8,), die aus dem Zusammenwirken einer starken Reizung des zellulären Abwehrsystems und einer zeitlich dazu abgestimmten Erhöhung des O_2 - Transportes in das Körpergewebe bestand.

Das zelluläre Abwehrsystem seiner Versuchstiere reizte er mit den Substanzen Laevamisol, Thymusextrakt oder N - (2 - Cyanyithylen -) harnstoff.

Außerdem ließ sich ein aktivierender Effekt auf die zelluläre Abwehr durch eine Verbesserung der O_2 - Versorgung des Körpergewebes nachweisen.

Nach den Untersuchungsergebnissen von v. ARDENNE (9) bedeutet auch schon eine Steigerung des arteriellen O_2 - Druckes durch die O_2 - Mehrschritt - Immunstimulation des Gewebes eine gewisse Prophylaxe gegen Tumorstadium und Metastasen.

Diese Ergebnisse brachten v. Ardenne (9) zur Schlußfolgerung, daß diese Behandlungsmethode als frühzeitige Prophylaxe gegen Tumor - Rezidive ausreicht.

2.1.5. Perfusion

Man unterscheidet zwischen einer Ganzkörperperfusion (14,23,61,62) und einer Extremitäten- (40) oder isolierten Organperfusion (1,2,17,24).

Die Perfusion wird meist als Chemotherapie und / oder Hyperthermie durchgeführt. So können einzelne Körperteile selektiv erwärmt werden, ohne den Gesamtorganismus zu schädigen.

2.1.6. Chemotherapie

Auch die Chemotherapie wird sowohl systemisch als auch lokal angewendet.

Systemisch angewendet liegt der Nachteil der Chemotherapie in der schwierigen Dosisfindung. Bei zu geringer Dosierung kann man keinen Unterschied in den Behandlungsergebnissen gegenüber den Patienten, bei denen nur die Bestrahlung alleine zur Anwendung kam, erkennen (12,18). Zu hohe Dosierungen der Chemotherapeutika verstärken die gefährlichen Nebenwirkungen, wie Leukopenie, Störungen der Erythro- und Thrombozytopenie und Immunsuppression (43).

Durch eine lokale Chemotherapie (mit Hilfe eines extrakorporalen Kreislaufs oder durch intraarterielle Injektion) wird es möglich, hohe Dosierungen von zytotoxischen Substanzen zu verwenden, ohne daß die üblichen toxischen Nebenwirkungen im systemischen Kreislauf auftreten (78).

2.2. Chemotherapie mit Zytostatika

Zytostatika sind neben der radiologischen, thermischen und chirurgischen Therapie die wichtigsten Waffen gegen maligne Tumore. Sie sollen tumorhemmend oder tumorabtötend wirken.

Sie können in drei Gruppen eingeteilt werden:

1. Alkylierende Verbindungen

Diese Verbindungen sind sehr reaktionsfähig und können mit vielen Zellbestandteilen reagieren. Sie verhindern die DNA - Synthese (26) und wirken auf Zellen, die sich in Mitose befinden, toxischer (36).

Zu ihnen zählen Cyclophosphamid, Stickstoff - Lost, Chlorambucil, Mephalan, Thiotepa, Busulfan, CCNU (Chloräthyl - cyclohexyl - nitrosourea) und BCNU (Bischloräthyl - nitrosourea) (43).

2. Antimetaboliten

Man zählt zu ihnen die Folsäure -, die Pyrimidin - und die Purin - Analoge (26). Sie sollen den Nukleinsäurestoffwechsel der Tumorzellen blockieren und damit die Zellteilung verhindern.

Zu den wichtigsten Folsäure - Analogen gehören Aminopterin und Methotrexat (36). Das 5-Fluoruracil und das 5-Fluordesoxyuridin wird in die Gruppe der Pyrimidin - Analoge eingeordnet. (43).

3. Naturstoffe

Die Naturstoffe mit zytotoxischem Effekt werden in drei Untergruppen eingeteilt. (43) :

a. Mitosehemmende Pflanzenalkaloide

Hierzu zählen Vinblastin, Vincristin und Etoposid (36). Sie greifen in die Metaphase der Zellteilung ein und hemmen sie hier, indem sie sich an die Spindelproteine binden. (43).

b. Antibiotika

Viele Antibiotika hemmen das Zellwachstum durch Wechselwirkungen mit der DNA. So verhindern sie das Zellwachstum (26). Zu ihnen gehören Actinomycin D, Adriamycin, Daunomycin, Bleomycin, Mitomycin und Teniposid.

c. Enzyme

Als Chemotherapeutikum verwendet wird nur die Asparaginase bei akuter lymphatischer Leukämie (43).

d. Hormone

Voraussetzung für die hormonelle Beeinflussung des Tumorstwachstums ist das Vorhandensein entsprechender Hormonrezeptoren. Benutzt werden Sexualhormone, Schilddrüsen- und Nebennierenrindenhormone.

e. Weitere tumortoxische Substanzen lassen sich nicht in Gruppen zusammenfassen. Hierzu zählen Procarbazon, Hydroxyharnstoff und Cis - Diamindichlorplatin.

Alle zytotoxischen Substanzen haben bei systemischer Anwendung ähnliche Nebenwirkungen:

Als Frühreaktion zeigen die Patienten Erbrechen, Übelkeit, Fieber und allergische Erscheinungen.

Als Spätreaktion kommt es zur Beeinträchtigung der Erythro-, Leuko- und Thrombopoese (36).

Außerdem treten nach einer Zytostatikabehandlung Haarausfall, Melaninablagerungen in der Haut und Schäden an den Schleimhäuten auf.

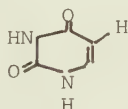
Im folgenden soll kurz auf die Pyrimidin - Analoge 5 - Fluordesoxyuridin und 5 - Fluoruracil eingegangen werden, da in den hier beschriebenen Versuchen das 5 - FUDR verwendet wurde.

Die natürlichen Pyrimidin - Basen werden in der Zelle einmal durch eine De - Novo - Synthese gebildet, zum anderen benutzt die Zelle fertige Basen, die sie in Nucleotide verwandelt und anschließend in Nukleinsäuren einbaut.

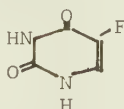
Statt der fertigen, natürlichen Pyrimidin - Basen kann die Zelle auch künstliche Basen - Analoge verwenden, die die verschiedenen Reaktionsschritte ebenso durchlaufen können - allerdings mit verschiedenen Umsatzraten.

Ab einem bestimmten Stoffwechselschritt können die Pyrimidin - Analoge nicht mehr weiter umgesetzt werden und hemmen dadurch das Zellwachstum (46).

Das 5 - Fluoruridin (5 - FU) ist ein synthetisches Pyrimidinderivat; es verhält sich analog zu Uracil. (47).

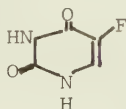


Uracil

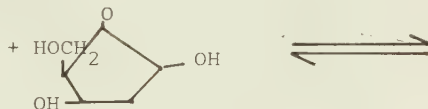


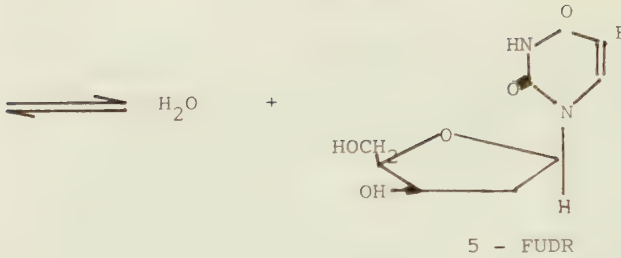
5 - FU

Zunächst wird das 5 - FU wie das Uracil verwendet, es wird in FUDR (5 - Fluoruracildesoxyribose) umgewandelt:



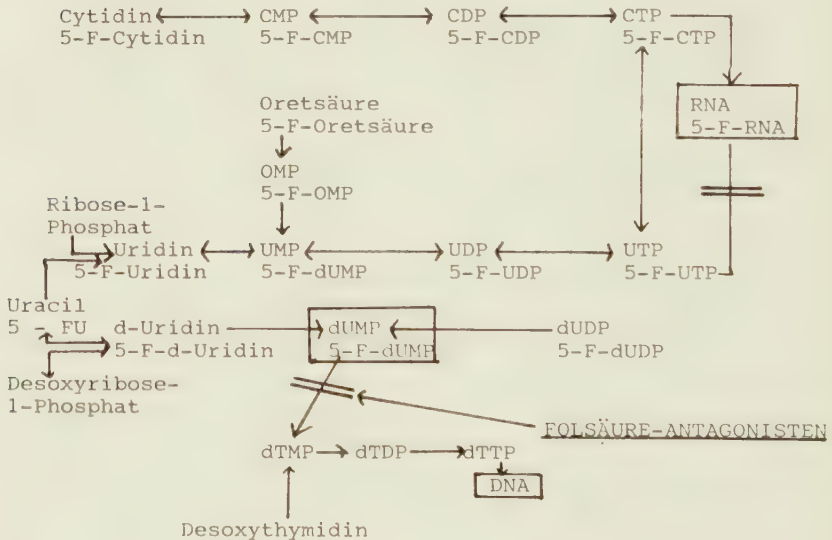
5 - FU





Über das 5 - Fluoruridin wird es in die Nukleotidform übergeführt und zur RNA - Synthese, deren Umsatzrate dadurch sinkt, benutzt. Es entsteht 5 - Fluordesoxyuridinmonophosphat. Dieses verhindert die Bildung von d - TMP (Desoxythymidinmonophosphat) und blockiert somit die weitere DNA - Synthese.

Abb. 1 : Übersichtsschema zum Stoffwechselverhalten und zur Wirkungsweise der 5 - Fluorpyrimidine (46).



HOLL et al. (54) untersuchten die unterschiedliche Pharmakokinetik von 5 - FU und 5 - FUDR. Um die Aufnahme von 5 - FU und 5 - FUDR in der Leber zu messen, wurden 10 Erwachsene mit colorektalen Karzinomen und Lebermetastasen mit diesen Zytostatika behandelt. Den Patienten wurde einmal 15 mg / kg FU in die A. hepatica über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben und eine Woche später 1,3 mg / kg FUDR ebenfalls über 30 Minuten. Bei diesen Untersuchungen zeigte sich, daß die Aufnahme von 5 - FU in die Leber weniger effizient ist als die des FUDR. Um die gleiche Leberaufnahme zu erreichen, mußte eine 15 mal höhere Dosierung von FU genommen werden.

Nach HOLL et al. (54) liegt der Leber - Uptake von 5 - FUDR bei 96 %.

2.3. Perfusion : Klinisches und experimentelles Schrifttum

Bisher führte man auf dem Gebiet der Perfusion zur Behandlung maligner Tumore die Ganzkörperperfusion mit Hyperthermie und / oder Chemotherapie, die Extremitätenperfusion mit Hyperthermie und / oder Chemotherapie und die isolierte Organperfusion bzw. -infusion durch.

2.3.1. Ganzkörperperfusion

a. Bereits 1962 wurde von MORI et al (67) eine Ganzkörperperfusion in Kombination mit einer Zytostatika - therapie und Hyperthermie an Kaninchen mit Vx - 2 - Karzinomen (87) angewandt. Hierzu entnahm man das Blut aus der A. femoralis, erwärmte es auf 40 ° C und versetzte es mit verschiedenen Zytostatika, wie Stickstoff - Lost und Zyklophosphamid (alkylierende Agentien), Methohexate und FUDR (Antimetabolika) oder Actinomycin D und Mitomycin (Antibiotika) (36,43).

Deutliche Tumorregressionen waren bei denjenigen Tieren festzustellen, die mit Stickstoff - Lost, Cyclophosphamid oder Mitomycin behandelt worden waren. Eine vollständige Beseitigung der Tumore erreichten MORI et al. (67) nicht, da die einzelnen Zytostatika auf Grund ihrer schädlichen Nebenwirkungen im Gesamtorganismus nicht hoch genug dosiert werden konnten.

b. LANGE et al. (62) untersuchten ebenfalls die Wirkung der Ganzkörperhyperthermie auf den Vx - 2 - Tumor (87) beim Kaninchen.

Sie hoben die Körperkerntemperatur auf $42,5^{\circ}\text{C}$ mit der gleichen Technik wie MORI et al. (67) an, setzten aber keine Zytostatika zu.

Bereits 48 Stunden nach der hyperthermen Perfusion konnten Gefäßabbrüche der Tumorkapillaren mit Hilfe der transvenösen Xeroradiographie nachgewiesen werden. Diese Gefäßabbrüche zeigten sich 5 Tage später als fast komplette Thrombosierung. Außerdem sah man im Computertomogramm ausgedehnte Tumornekrosen. Im Tumorszintigramm fand sich ein Perfusionsausfall von 70 - 90 %.

Dagegen stellten sie im gesunden Gewebe keine pathologischen Veränderungen fest.

Die histologische Untersuchung der Tumore (61) zeigte eine fast vollständige Nekrose des Tumorgewebes bei unverändertem Normalgewebe.

c. Mehrere Autoren (14,23,51,61,63,72,73) beschrieben die Ganzkörperhyperthermie beim Menschen.

So untersuchten HERMANN et al. (51) die Ganzkörperhyperthermie an 11 Patienten mit disseminierten Metastasen.

6 Patienten behandelte man nach der Methode von LARKING et al. (63). Hier wurde die Hyperthermie percutan durch 3 mm dicke, heizbare Polyäthylendecken zugeführt. Bei den übrigen Patienten wandten sie eine modifizierte Methode von PARKS et al. (72) an, wobei die Hyperthermie durch Erwärmung des Blutes im extrakorporalen Kreislauf erzeugt wurde.

Therapieerfolge waren in Form von teilweisen Tumornekrosen zu sehen. Zwischen den beiden Gruppen stellten HERMANN et al. (51) keine Unterschiede fest.

d. Auch LANGE et al. (61) benutzten die kombinierte hypertherme Ganzkörperperfusionstherapie bei Patienten mit kolorektalen Tumoren.

Das Blut der Patienten wurde über einen arterieovenösen Femoralisshunt extrakorporal auf $41,8^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Die Perfusionsdauer betrug 6 Stunden.

Bei den so behandelten Patienten erreichten sie eine Stagnation des Tumorwachstums über durchschnittlich 10 Monate.

2.3.2. Extremitätenperfusion

a. BURNETT et al. (24) untersuchten am Hund eine Standardmethode der isolierten, regionalen Perfusion, um deren hämodynamische und metabolische Charakteristika herauszustellen. Die isolierte Perfusion wurde an Hintergliedmaßen ausgeführt, und zwar mit verschiedenen Perfusatgemischen. Man stellte fest, daß der pH - Wert des Perfusatgemisches vom Ausgangswert abhängig war und sich während der Perfusion nicht veränderte. Ebenso blieb der Hintergliedmaßen - Gefäßwiderstand konstant, und der O_2 - Verbrauch stieg während der Perfusion nicht signifikant an.

b. RYAN et al. (78) erarbeiteten experimentell Techniken, die Hintergliedmaßen, das Darmkonvolut und die Leber von Hunden mit Chemotherapeutika zu perfundieren, indem sie einen extrakorporalen Kreislauf für diese Organe bildeten.

1. Um die Hintergliedmaße zu perfundieren, wurden die Femoralarterie und - vene kanüliert und die Gliedmaße vom übrigen Kreislauf durch einen Esmarch's Tourniquet proximal der Katheter getrennt.

2. Das Darmkonvolut isolierten sie durch Kanülierung der A. mesenterica cran. und der V. porta, und unterbanden die Kollateralgefäße.

3. Sie trennten die Leber vom übrigen Kreislauf durch einen Foley - Katheter, der über die rechte Femoralvene geschoben wurde, bis der Ballon des Katheters cranial der Vv. hepaticae lag. Über einen weiteren Cava - Katheter oberhalb der Vv. renales sammelte man das Blut aus dem

venösen Abfluß der Leber.

Die arterielle Versorgung gewährleistete ein proximaler Pfortader - Katheter. Den systemischen Kreislauf stellte man über einen cava - jugularen Shunt wieder her. Die nun isolierten Organe wurden erst mit Evans - Blau (Farbstoff) zur Messung der Dichtigkeit des extra-korporalen Kreislaufs gegenüber dem systemischen perfundiert. Anschließend wurde die Perfusion mit verschiedenen Dosierungen von Zytostatika durchgeführt.

Nach der beschriebenen Methode haben RYAN et al. (78) einen Menschen mit multiplen Tumormetastasen am linken Bein perfundiert. Bis 4 Monate nach der Perfusion verschwanden viele der Metastasen, und es bildeten sich keine neuen Tochtergeschwülste.

c. GARAS et al. (40) versuchten bei der isolierten Extremitätenperfusion das Entweichen von Chemotherapeutika in den systemischen Kreislauf einzuschränken. Dazu wurden Kollateralgefäße der zu perfundierenden Extremität abgebunden und die Dichtigkeit des isolierten Kreislaufs mit radioaktiv markiertem Serumalbumin nachgewiesen. Die mittlere Durchlässigkeit für Zytostatika in den systemischen Kreislauf lag bei 2,5 % .

Die Untersuchungen von GARAS et al. (40) konnten beweisen, daß das Offenlassen von Kollateralgefäßen bei der isolierten Extremitätenperfusion mit Zytostatika die Gefahr ihrer toxischen Nebenwirkungen auf den übrigen Körper ansteigen läßt.

d. Die isolierte Extremitätenperfusion mit Zytostatika in Kombination mit Hyperthermie führten JONAK und BECK (55)

am Menschen durch, wobei sie die tumorbefallene Gliedmaße von der Gefäßversorgung des Rumpfes isolierten, mit Hilfe eines extrakorporalen Kreislaufs durchspülten und erwärmten. Den Kollateralkreislauf unterbanden sie mit Hilfe eines Esmarch's Tourniquets und überprüften die Dichtigkeit des extrakorporalen Kreislaufs mit radioaktiv markierten Substanzen.

Wenn keine oder nur geringe Durchlässigkeit bestand, wurde die Gewebetemperatur durch Erwärmen des Perfusats auf 41°C angehoben und mit Zytostatika versetzt.

20 % der Patienten verstarben nach der Perfusion an Lungenmetastasen, 13,5 % bekamen Lokalrezidive und 66,5% lebten 30 Monate nach der Perfusion tumorfrei.

2.3.3. Isolierte Organperfusion

Bisher war die effektivste Behandlung von disseminierten Lebermetastasen die intraarterielle Gabe von Zytostatika in die A. hepatica. Sie wurde in den siebziger Jahren zum erstenmal beschrieben (25).

Das Verfahren erlaubte, eine wesentlich höhere Dosierung anzuwenden, als es bei der systemischen Verabreichung möglich wäre.

a. EL DOMEIRI et al. (31) konnten den Erfolg dieser Therapiemethode bestätigen.

Sie versuchten, die Lebermetastasen-therapie in Form einer intraarteriellen Zytostatikainfusion mit einer alle 30 Minuten intermittierenden Ischämie durch arteriellen Verschluss zu modifizieren. Durch diese Maßnahmen konnten sie die Tumorzellen noch effektiver schädigen.

b. STORM et al. (88) kombinierten die arterielle Zytostatikaperfusion der Leber mit einer elektromagnetisch erzeugten lokalen Hyperthermie, wobei die Leberinnentemperatur auf $40,8^{\circ}$ - $41,5^{\circ}$ C anstieg.

Während der Behandlung zeigten die Patienten Schmerzerleichterung und teilweise Stagnation der Regression des Tumorwachstums. Mit dieser Methode waren die Therapieerfolge größer als bei Patienten, die nur mit einer intraarteriellen Verabreichung von Zytostatika oder einer Kombination aus intravenöser Zytostatikagabe und Hyperthermie behandelt worden waren.

c. In einer Vergleichsstudie an Patienten mit kolorektalen

Karzinomen konnte TAYLOR (89) nachweisen, daß die Behandlungserfolge mit 5 Fluoruracil (5 FU) nach Infusion in die A. hepatica die gleichen waren wie nach Infusion in die V. umbilicalis und die V. porta.

d. Die wiederholte Zytostatikatherapie über die Leberarterie, die zunächst bessere Behandlungserfolge versprach, wurde durch Infektionen, Thrombosen der A. hepatica, Katheterverstopfung und Katheterdislokationen als sehr problematisch erachtet (25,27).

BALCH et al. (13) ersetzten die perkutane Katheterisierung durch ein subkutan implantierbares Pumpensystem, das durch eine einfache perkutane Injektion mit Zytostatika nachgeladen werden kann. Sie erreichten bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen eine Ansprechrate von 88 %.

Ein Jahr nach einer solchen Behandlung lebten noch 60 % der Patienten, die an Lebertumoren litten, während die zu erwartende Ein - Jahres - Überlebensrate bei einer konventionellen Behandlung unter 10 % liegt.

2.3.4. Isolierte Organperfusion durch einen extrakorporalen Kreislauf

Die toxischen Nebenwirkungen von Zytostatika im systemischen Kreislauf regten zu einer isolierten Organperfusion mit extrakorporalem Kreislauf an. Bei dieser Technik ist es möglich, das im artifiziellen Kreislauf befindliche Blut samt toxischen Substanzen zu ersetzen und den übrigen Organismus dadurch - trotz höherer Dosierungen von Zytostatika - weniger zu belasten.

Techniken, einen extrakorporalen Kreislauf zu gebrauchen, um das Organ komplett vom übrigen Kreislauf zu isolieren, wurden erstmals von AUSMANN (10) und HEALY et al. (53) 1961 beschrieben.

a. Anfang der achtziger Jahre erarbeiteten AIGNER et al. (1) eine Methode bei Hunden, die Gefäßversorgung der Leber total zu isolieren und sie über einen extrakorporalen Kreislauf zu versorgen.

Da die Neubildungen der Leber ausschließlich über arterielles Blut versorgt werden, die Metastasen des kolorektalen Tumors sich aber über die Pfortader verteilen (21), haben AIGNER et al. (1) sowohl die A. hepatica als auch die Pfortader mit arteriellem Blut perfundiert.

Diese Methode wurde 1981 erstmals an zwei Menschen mit disseminierten Lebermetastasen angewendet, und es konnten nun hohe Dosen von Zytostatika verabreicht werden, ohne daß diese systemische Schädigungen verursachten.

Bei beiden Patienten konstatierte man das Verschwinden bzw. die Reduktion von Metastasen.

In weiterführenden Therapieversuchen konnte die mittlere

Überlebensrate von Patienten mit multiplen Lebermetastasen verlängert werden (2) .

b. RYAN et al. (80) entwickelten ein In - vivo - Perfusionssystem für die Rattenleber. Durch diese Perfusionsmöglichkeit konnten hohe Dosen von Zytostatika gegeben und ihre Auswirkungen auf das Lebergewebe und die Leberfunktion ermittelt werden. Man untersuchte die Wirkung von 5 - Fluoruracil (Zytostatikum) auf die normale Leberfunktion und auf die Funktion und Regeneration der Leber nach partieller Hepatectomie (52,80).

Die Dichtigkeit des extrakorporalen Kreislaufs wurde durch Tritium - markiertes Fluoruracil dargestellt.

Histologische Untersuchungen 3 Wochen nach der Perfusion ergaben keinen Unterschied zwischen den Tieren, die vor der Hepatectomie mit 5 - Fluoruracil behandelt worden waren und den NaCl - perfundierten Kontrolltieren. Auch die serologischen Untersuchungen - es wurde GOT, GPT, AP und Serumbilirubin gemessen - ließen keine Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen erkennen.

c. Um die Toxizität der Hyperthermie auf Leberzellen zu überprüfen, benutzten BODDIE et al. (17) einen extrakorporalen Kreislauf mit externem Wärmeaustauscher und erwärmten selektiv Hundelebern.

Die Leberinnentemperatur betrug bei der ersten Versuchsgruppe 37°C , bei der zweiten 41°C und bei der dritten 43°C . Diese Temperaturen wurden 10 - 30 Minuten aufrechterhalten.

Alle Hunde, deren Lebergewebe auf 43 ° C erwärmt worden war, zeigten während des Versuches starke Herzarrhythmien trotz normalen Blutdruckes, normaler systemischer Temperatur und physiologischer Werte der untersuchten Blutparameter.

In der Folge zeigten diese Tiere zunehmenden körperlichen Verfall, Fieber, Oligurie und Hypotension. Ihre mittlere Überlebenszeit betrug 3 Tage.

Die Ergebnisse der Laboruntersuchungen ließen auf Lebernekrose sowie Leber- und Niereninsuffizienz schließen.

Histologisch am auffälligsten war eine Vakuolisierung der Leberzellen, die bei den länger lebenden Tieren zur Degeneration und schließlich zur totalen Lysis führte. Diese Vakuolisierung der Leberzellen zeigte sich ebenfalls in geringerem Ausmaß bei den Tieren, deren Leberinnentemperatur auf 41 ° C erhöht wurde. Bei der histologischen Untersuchung der Leber dieser Tiere konnten nach 90 Tagen keine Veränderungen mehr festgestellt werden. Bei den 37 ° C - Kontrolltieren sah man keine histologischen Veränderungen.

Es zeigte sich bei diesen Untersuchungen, daß eine Erhöhung der Lebergewebetemperatur auch einen zytotoxischen Effekt auf die gesunde Leberzelle haben kann, dessen Stärke von der Dauer und der Höhe der Hyperthermie abhängig ist.

2.4. Blut- und Serumwerte beim Schwein

Im folgenden Teil des Schrifttums wird in tabellarischer Form auf die normalen Blut- und Serumparameter beim Schwein eingegangen, die während der laufenden Versuche bestimmt wurden. Es handelt sich hierbei um die Blutwerte Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten sowie um die Serumwerte Calcium, Natrium, Kalium, Chlor, Harnstoff, Kreatinin, GOT, GPT, γ -GT, AP, CK, Laktat, α -Amylase und Lipase.

Von diesen Werten soll eine kurze Beschreibung der Funktion und ihre in der Literatur angegebenen Normalbereiche aufgelistet werden.

Parameter	Funktion	Schwein- Normalwerte	Literatur
Hämoglobin	roter Blutfarbstoff der Erythrozyten zum Sauerstofftransport	108 - 148 g/l 115 - 133 g/l	(86) (81)
Hämatokrit	Gehalt an korpuskulären Bestandteilen am Blutvolumen	33 - 45 % 40,8 % ϕ	(86) (5)
Erythrozyten	rote Blutkörperchen zum Sauerstofftransport	6,5 Mill/mm ³ 5,81 ₃ - 8,13 Mill/mm ³ 5 - 8 Mill/mm ³	(82) (86) (59,75)
Leukozyten	weiße Blutkörperchen, Abwehrfunktion	8000-16090/mm ³ 17600/mm ³ ϕ 11000-22000/mm ³ 10500-21300/mm ³	(82) (85) (81) (86)
Thrombozyten	Blutplättchen, durch Adhäsion und Aggregation Beteiligung am Gerinnungsgeschehen	175 -587 G/l (= 1000/ul)	(86)
Calcium	mit Phosphor wichtigstes Mineral im Skelettsystem, (32), Beteiligung an Blutgerinnung (82), für Herz- und Skelettmuskelkontraktion verantwortlich (39).	11,02 mg/100ml ϕ (für Tiere von 20-29,9 kg) 11,52 mg/100ml ϕ (für Tiere von 30 -49,9kg)	(84) (84)

Parameter	Funktion	Schwein - Normalwerte	Literatur
Natrium	vorwiegend extrazellulär (82), Aufrechterhaltung des osmotischen Druckes, Beteiligung am Säure - Basen - Haushalt, Aufrechterhaltung des Membranpotentials, Faktor enzymatischer Reaktionen (38).	349 + 21 mg% 334 + 11,8 mg%	(86) (84)
Kalium	vorwiegend intrazellulär (82), beteiligt am Membranpotential, am Säure-Basen - Haushalt und an enzymatischen Reaktionen.	20 mg% ϕ 17 - 20,3 mg% 17,6 - 25,4 mg%	(58) (82) (86)
Chlor	extrazellulär die wichtigsten Anionen, Bestandteil Blutpuffers und Magensaftes (38,76).	100 - 110mmol/l 95,9-110mmol/l 99mmol/l bei 15 - 19,9kg 94,0mmol/l bei 50- 90 kg	(38) (82) (69)
Harnstoff	Endprodukt des Eiweißstoffwechsels (32), gebildet in Leber, ausgeschieden über Niere, erhöht bei Leber- und Nierenerkrankungen	18,79-47,6 mg% 33,8 + 3,8 mg% 24,0 - 39,0 mg% 20 - 45 mg%	(50) (33) (96) (38)

Parameter	Funktion	Schwein-Normalwert	Literatur
Kreatinin	am Energiestoffwechsel der Muskulatur beteiligt (38), verändert sich bei Nierenerkrankungen (30)	1,86 $\pm$ 0,25 mg% 0,7 - 1,4 mg%	(44) (38)
GOT (Glutamatoxalacetat - Transaminase)	= AST (Aspartat - Amino-transferase), im Zytoplasma und in Mitochondrien (38), reagiert auf Zellschädigungen der Muskulatur und Leber	6,2 - 21,4 U/l 28,03 $\pm$ 15,39 IE 25,0 $\pm$ 15,0 U/l 15 - 45 U/l	(86) (95) (83) (38)
GPT (Glutamatoxalacetat - Pyruvat-Transaminase)	vor allem im Zytoplasma der Leber, Indikator für akute und chronische Hepatopathien (38) verschiedene Normalbereichangaben wegen unterschiedlicher Bestimmungstemperaturen (11).	20,37 $\pm$ 5,54 IE 7,0 - 19,0 IE unter 20 U/l	(95) (96) (38)
γ - GT (γ - Glutamyl - Transferase)	Aktivitäten in Niere, Pankreas, Leber, Milz und Dünndarm (38), Erhöhungen im Serum ausschließlich bei Leber- und Gallenerkrankungen (38).	in der Literatur keine Angaben über Normalwerte	

Parameter	Funktion	Schwein - Normalwerte	Literatur
AP (Alkali- sche Phospha- tase)	ubiquitär, höchste Aktivität im Knochen, in der Leber und im Dünndarm (38). Für Knochenauf- und Abbau Indikator (82).	3,18 + 0,74 mmol/E für 12 Wochen alte Tiere 3,8 + 0,66 mmol/E für 22 Wochen alte Tiere	(34)
Kreatinkinase (CK)	im Zytoplasma der Muskulatur (38), erhöht bei Herz- und Skelettmuskelerkrankungen sowie Hirnläsionen (32).	100 - 1250 U/l bei DL - Schweinen 0 - 500 U/l bei Edelschweinen 148,3 + 20,9 U/l	(86) (4)
Laktat	Hauptproduzent des Laktats ist der quergestreifte Muskel (65), entsteht über anaerobe Glykolyse (37), in der Leber wieder zu Glucose synthetisiert (28,77) und im Myokard dient es zur Energiebereitstellung (56). Erhöht bei physischen Belastungen (65).	0 - 11 mmol / l	(15)
α - Amylase Lipase	Verdauungsenzyme des exokrinen Pankreas, Anstieg bei akuter Pankreatitis. (38).	in der Literatur keine Angaben über Normalwerte bei Schweinen.	

III. Eigene Untersuchungen

3.1. Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, die isolierte gastrointestinale Perfusion am klinisch gesunden Schwein durchzuführen und ihre Auswirkungen auf den gesunden Organismus zu betrachten.

Es sollten vor, während und nach einer regionalen gastro-intestinalen Perfusion mit und ohne Zytostatikum verschiedene Blut- und Serumwerte untersucht werden.

Die pathologisch anatomische Befunderhebung an den gestorbenen und euthanasierten Tieren war Aufgabe einer weiteren Dissertation (93).

3.2. Material und Methodik

3.2.1. Versuchstiere

Die Untersuchungen wurden an 25 Läuferschweinen (DL x PI) beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 25 bis 35 kg ($\bar{x}$ 28,3 kg) durchgeführt.

Die Tiere wurden in Einzelboxen gehalten und bis zu den praeoperativen diätetischen Maßnahmen mit Standardfutter gefüttert. Wasser erhielten sie über eine Selbsttränke ad libitum.

3.2.2. Vorbereitung

Ab dem dritten Tag vor der Operation erhielten die Tiere ballastfreies, kalorienreiches Futter (2000 ml Fresubin mit Schokoladengeschmack / Tag) und täglich 1,5 g Humatin^R (nicht resorbierbare Neomycinbase) zur drastischen Keimreduktion im Darm. Wasser wurde ad libitum angeboten.

24 Stunden ante operationem wurde eine Darmentleerung mit 30 g Glaubersalz / Tier forciert. (Sowohl das Fresubin als auch die Glaubersalzlösung wurde in den meisten Fällen spontan aufgenommen).

3.2.3. Anästhesie

3.2.3.1. Einleitungsanästhesie

10 Minuten nach der i. m. Applikation von 2 mg / kg KGW Azaperon (Stresnil^R, Fa. Janssen) wurde das Hypnotikum Etomidat (R 16659) in einer Dosierung von 1,2 mg / kg KGW i. v. in die Ohrrendvene verabreicht (49).

3.2.3.2. Langzeitanästhesie

Die Einleitungsnarkose wurde durch Dauertropfinfusion mit Etomidat (R 16660) 500mg / 500 ml 5% iger Glucose-lösung nach Wirkung fortgeführt (35).

Nach Intubation des Schweines in Rückenlage wurde eine assistierte Beatmung mit N_2O / O_2 im Verhältnis 2 : 1 durchgeführt.

Während der gesamten Operationszeit. (die durchschnittliche Operationszeit betrug 3,7 Stunden) wurde eine kombinierte Etomidat-Dauertropf - N_2O / O_2 - Inhalationsnarkose aufrechterhalten.

Während der Operation bei offenem Thorax wurde eine PEEP - (positive - end - expiratoric - pressure) - Beatmung mit 3 - 5 cm / H_2O betrieben. Der Thoraxverschluß wurde bei geblähter Lunge (Überdruck = 25 - 30 cm H_2O) durchgeführt. Bei Operationsende wurde der Etomidat - Dauertropf abgestellt und nach einer O_2 - Dusche auf Spontanbeatmung übergegangen. 30 - 120 Minuten nach Operationsende waren die Tiere wieder gefähig.

Anästhesieschema

Zeit	Name	Menge	Art der Verabreichung	chem. Substanz	Hersteller
0	Stresnil ^R	Initialdosis 2 mg/kg/KG	intramuskulär	Azaperon	Fa. Janssen Beerse/Belgien
0	Atropinsulfat ^R Drobena 0,5 mg	R 0,02 mg/kg/KG	intramuskulär	Atropin- sulfat	Drobena GmbH Berlin
nach 8-10 min	Hypnomidate ^R (R 16659)	Initialdosis 1,2 mg/kg/KG	intravenös	Etomidat	Fa. Janssen Beerse/Belgien

Anästhesie
Einleitung

Intubation

Etomidat-conz. (R 16660)	500 mg Eto- midat in	intravenös	Etomidat	s.o.
	500 ml 5% Glu- cose-Lsg.			
	Mittlere Dosis 1,2 mg/kg/h			
Lachgas Sauerstoff	im Verhältnis N ₂ O : O ₂ = 2:1	Tracheal- tubus		N ₂ O O ₂

Operationsphase

3.2.4. Operationstechnik (91)

Lagerung des Tieres auf dem Rücken in Allgemeinnarkose (d. o.) unter endotrachealer Intubation und kontrollierter Beatmung. Außerdem wurde zur Überwachung der Kreislagsituation des Schweines für die Dauer der Operation ein Extremitäten - EKG abgeleitet.

Zunächst wurden beiderseits am Hals die Vv. jugulares ext. dargestellt und kanüliert. Diese beiden Katheter waren Teil des cava - jugularen Shunts, der während der Perfusion benötigt wurde. Außerdem ermöglichte dieser großkalibrige, zentrale Zugang eine rasche Volumensubstitution im Bedarfssfall. Anschließend wurde die A. carotis präpariert, und zwar unter bestmöglicher Schonung des Nervus vagus, und zur intraoperativen Drucküberwachung mit einem Venenkatheter kanüliert. Über einen Druckaufnehmer wurde dieser an einen Bedside - Monitor (American Optical) angeschlossen.

Die Bauchhöhle wurde in der Linea alba vom Xyphoid bis ca. 10 cm vor dem Os pubis eröffnet. Die V. cava caud. wurde vom Zufluß der Vv. renales ab soweit wie möglich nach kranial mobilisiert. Danach wurde die Aorta abdominalis aufgesucht und der Truncus coeliacus und die A. mesenterica cran. von ihren Ursprüngen bis zu ihren ersten Abgängen aus dem Bindegewebslager gelöst und angeschlungen. Die A. mesenterica caud. wurde nicht aufgesucht, da deren geringes Kaliber beim Schwein eine Kanülierung und anschließende chirurgische Rekonstruktion nicht zuläßt. Der Truncus coeliacus und die A. mesenterica cran. wurden abgeklemmt, kanüliert und sofort mit einem minimalen Flow von 30 ml / min perfundiert, um eine vollständige Hämostase in diesem Stromgebiet zu vermeiden.

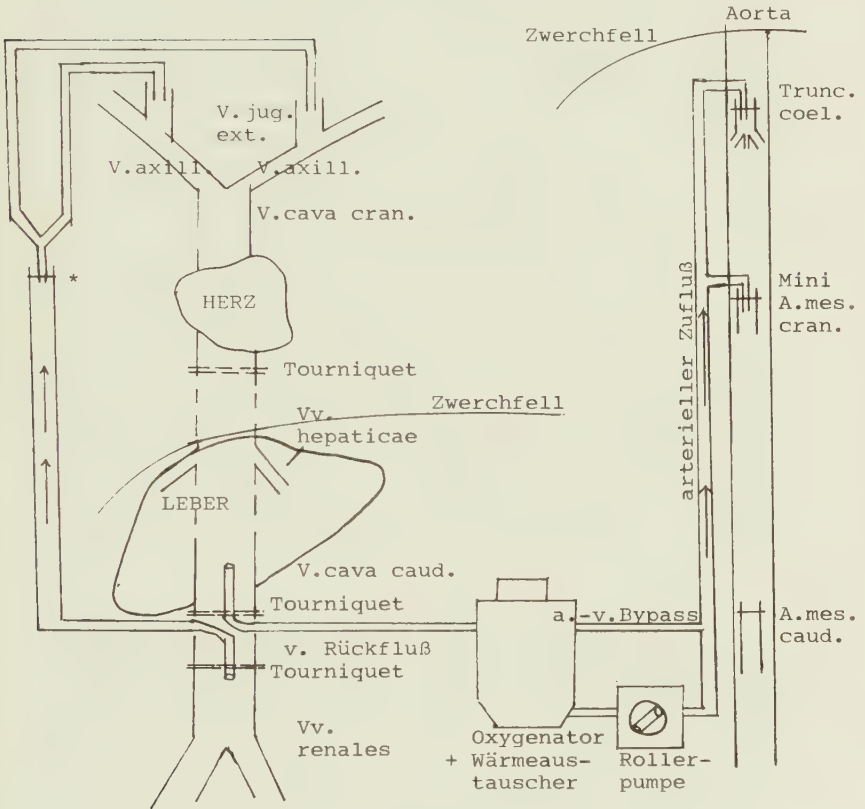
Zur Herstellung des cava - jugulären Shunts wurde die Vena cava caudalis so knapp wie möglich an den

Vv. renales abgeklemmt und ca. 2 - 3 cm weiter kranial eine weitere Klemme gesetzt. Die V. cava caud. wurde quer eröffnet und nach caudal ein Thoraxdrainagekatheter eingeführt und mit einem Tourniquet befestigt und abgedichtet. Dieser Katheter war über ein Y - Stück mit den beiden jugularen Kathetern verbunden und gewährte somit einen ungestörten Fluß des V. cava caud.- Blutes in die Jugularvenen.

Während der Zeit, in der die V. cava caud. abgeklemmt war, konnte über einen Jugulariskatheter Volumen substituiert werden. Für die Rückführung des venösen Blutes aus den Vv. hepaticae wurde ein weiterer Katheter in die V. cava caud. nach kranial in die V. cava thoracalis geschoben. Nach Eröffnung des Zwerchfells konnte hier die V. cava thorac. abgeklemmt werden und das Blut der Vv. hepaticae in den extrakorporalen Kreislauf zurückgeleitet werden.

Um Lecks im isolierten Kreislauf, d. h. einen Übertritt von Blut in den systemischen Kreislauf zu verhindern, wurden die oesophago - gastralen Anastomosen zwischen der A. mesenterica cran. und der A. mesenterica caud. durch Platzierung zweier weicher Darmklemmen an geeigneter Stelle abgeklemmt. Außerdem wurde die A. mesenterica caud. aufgesucht und nach Mobilisation mit einem Nabelbändchen abgebunden. Die Zwerchfellvenen, die mit den Lebervenen in die V. cava thorac. münden, wurden unterbunden. Damit war der isolierte Kreislauf geschlossen und die Perfusion konnte beginnen (siehe Abb. 2).

Abb. 2 Schematische Darstellung der Perfusionstechnik



* = Cava - jugularer Shunt

3.2.5. Apparatur (92)

Die extrakorporale Perfusion wurde durch eine Roller-pumpe (Fa. Stöckert, München) unterhalten, die einen konstanten nicht - pulsatilen Flow erzeugte. Die Oxygenierung und Temperierung erfolgte in einem Bubble - Oxygenator (B0 - S 5 der Fa. Bentley Laboratories) mit wasserbetriebener Wärmeaustauschvorrichtung.

Das Perfusat setzte sich aus 500 ml Vollblut, das mit 10000 I.E. Heparin ungerinnbar gemacht worden war, 500 ml niedermolekularem Dextran 40000 (Rheomacrodex^R 10 %) zur Verbesserung der Mikrozirkulation, 500 mg Acetylsalicylsäure (Aspisol^R) zur Hemmung der Aggregation von Thrombozyten und 500000 I.E. Aprotinin (Trasylol^R) als Proteinaseinhibitor (Hemmung der Proteinspaltung) zusammen.

In die Spiratoflow - Mischkammer wurde ein Gasgemisch aus 2,5 l Sauerstoff / min und 0,18 l Kohlenstoffdioxid / min eingeleitet. Die Temperatur wurde mit zwei Sonden am venösen Eingang und arteriellem Ausgang gemessen. Zur Registrierung des Perfusionsdruckes wurde ein luftgesteuertes Manometer benutzt.

Die Perfusionsleitungen wurden aus 1/4 Zoll starken PVC - Schläuchen hergestellt. Um auch beim Anschluß an das Perfusionsgebiet einen ununterbrochenen Fluß im System zu erhalten, wurde ein arterio - venöser Shunt eingefügt.

Vor Beginn der Perfusion wurde das Perfusat auf einen für Schweine normothermen Wert von ca. 38,0 - 38,5 ° C erwärmt, die Blutgaskonzentrationen auf einen stark hyperbaren p_{O_2} (ca. 400 mm Hg) und einen physiologischen p_{CO_2} (ca. 40 mm Hg) eingestellt. Der Basenüberschuß und der pH wurden mit $NaHCO_3$ auf 0 bis -2 bzw. auf 7,35 - 7,4 korrigiert.

Nach einer arteriellen Blutgasanalyse des Perfusats wurde der arterielle und venöse Katheter an die extrakorporale Herz - Lungen - Maschine angeschlossen. Während der Perfusion wurden im extrakorporalen Kreislauf der Perfusionsdruck, die Flußrate, die arterielle und venöse Temperatur sowie die arterielle und venöse Blutgaszusammensetzung dokumentiert (92).

Bei einem durchschnittlichen Perfusionsdruck von 140 - 160 mm Hg wurde ein Flow von 500 - 600 ml / min erreicht, der annähernd den physiologischen Durchblutungsverhältnissen entsprach.

Sobald sich der extrakorporale Kreislauf stabilisiert hatte, wurde bei der Zytostatikagruppe das Antimetabolikum FUDR (Fluoruracildesoxyribose) in den isolierten Kreislauf appliziert, in einer Dosierung von 30 mg / Tier (ca. 1 mg / kg KGW). Durch mehrmalige Probeentnahmen aus dem venösen Schenkel der Pfortader wurde der Gewebe - Uptake von FUDR gemessen (92).

Nach einer Perfusionsdauer von 45 Minuten ($\pm$ 5 min.) wurde der venöse Schenkel geöffnet und das Perfusat aus dem Gastrointestinaltrakt gepumpt und verworfen. Das Perfusionsgebiet wurde mit 1000 ml physiologischer Kochsalzlösung und 250 ml NaHCO_3 gespült und anschließend mit 500 ml frischem, oxygeniertem und heparinisierten Vollblut und 500000 I. E. Aprotinin (Trasylol^R) gefüllt, wobei die letzten 200 ml durch Abklemmen des venösen Schenkels und Öffnen der suprahepatischen Blockade direkt in den systemischen Kreislauf übergingen.

3.2.6. Versuchsablauf

a. Gruppen

Es wurden 25 Schweine operiert. 13 Tiere wurden mit einem Perfusatgemisch ohne Zytostatikum perfundiert (Gruppe 1), und bei 12 Schweinen fügte man dem Perfusatgemisch, nachdem die Dichtigkeit des extra-korporalen Kreislaufs geprüft worden war, noch 30 mg FUDR bei.

Systemisch glich man den Blutverlust während der Operation durch i. v. Gabe von heparinisiertem Vollblut aus. Zur Verhinderung eines anaphylaktischen Schocks durch das Fremdblut bekamen die Tiere Cortison (Solu - Decortin ^R, 250 mg / Tier), bei Hypertonie und Tachykardie nach Bedarf Pindolol (Visken ^R) als β_1 - und β_2 - Rezeptorenblocker (36).

Nach Beendigung der Perfusion wurde der Gastrointestinaltrakt - wie unter 3.2.5. beschrieben - gespült und aufgefüllt.

Anschließend dekanülierte man die Gefäße und rekonstruierte sie mit einer fortlaufenden Gefäßnaht.

Systemisch wurde das über das Vollblut verabreichte Heparin mit dem Antidot Protamin neutralisiert. (Einstellung der partiellen Thromboplastinzeit - PTT - auf 20 - 30 sec.).

Blutproben entnahm man den Tieren unmittelbar vor und nach der Perfusion sowie 1h, 2h, 3h, 24h, 72h und 7 Tage danach aus einem jugularen Katheter, der auch nach der Perfusion liegen blieb. Untersucht wurden folgende Parameter : Hämatokrit, Hämoglobin, Leukozyten,

Erythrozyten, Thrombozyten, Harnstoff, Kreatinin, Chlor, Natrium, Kalium, Kalzium, Gesamt - Eiweiß, γ - Glutamyl - Transferase, Alkalische Phosphatase, Glutamat - Oxalacetat - Transaminase, Glutamat - Pyruvat - Transaminase, Kreatinkinase, α - Amylase, Lipase und Laktat.

Nach sieben Tagen wurden die Tiere mit Pentobarbital (Narcoren ^R) euthanasiert.

Man entnahm Gewebeproben zur histologischen Untersuchung von Leber, Milz, Pankreas, Magen (große Kurvatur), Lymphknoten (Leberlymphknoten), Duodenum, Ileum, Jejunum und Colon (93).

Tieren, die vor dem siebten Tag verstarben oder wegen schlechten Allgemeinbefindens eingeschläfert werden mußten, entnahm man ebenfalls Proben zur mikromorphologischen Untersuchung.

b. Nachbehandlung der Schweine

Die Schweine wurden nach der Operation in Einzelboxen gebracht und bekamen noch 500 ml 5 %ige Glucoselösung und 6 ml Akrinor^R (Cafedrin - HCl / Theodrenalin - HCl) langsam i. v. verabreicht (gegen Kreislaufschwäche) .

Außerdem erhielten die Tiere am Tag der Perfusion noch 200 mg Cimetidin (Tagamet^R), ein H₂ - Rezeptorenblocker, dessen sekretionshemmende Wirkung am Magen als Gastritisprophylaxe zu betrachten ist.

Am 1., 3., und 5. Tag nach der Operation erhielten die Schweine zur Infektionsprophylaxe Tardomyocel^R (6ml i.m.).

Bei Bedarf wurde im Falle einer Darmatonie den Tieren ein Parasympathomimetikum (Ubretid^R) verabreicht.

Bis zum zweiten Tag nach der Perfusion fütterten wir die Tiere mit 2000 ml Fresubin^R, ab dem dritten Tag wurden sie wieder langsam an das Standardfutter gewöhnt. Wasser konnten sie jederzeit über eine Selbsttränke ad libitum aufnehmen.

Versuchsablauf

Abb. 3



IV. Ergebnisse

4.1. Zusammenstellung der zwei Tiergruppen und ihrer Überlebensraten

	Schwein Nr.	a. p.	p. p.	1 h	2 h	3 h	24 h	72 h	7 Tg
ohne FUDR	284	x	x						
	294	x	x	x	x	x	x	x	x
	391	x	x						
	312	x	x	x	x	x	x	x	x
	316	x	x	x	x	x	x	x	x
	320	x							
	324	x	x						
	471	x	x	x					
	330	x	x	x					
	337	x	x	x	x	x	x	x	x
	341	x	x						
	344	x	x	x	x	x	x	x	x
	345	x	x	x	x	x			
	n =	13	12	8	6	6	5	5	5
mit FUDR	467	x	x	x	x	x	x		
	453	x	x	x	x	x	x		
	352	x	x	x	x	x			
	353	x	x	x	x	x			
	370	x	x	x	x	x			
	406	x	x	x	x	x	x	x	x
	408	x	x	x	x	x	x	x	x
	416	x	x	x	x				
	422	x	x	x	x	x	x	x	x
	428	x	x	x	x	x	x		
	478	x	x	x	x				
	427	x	x	x	x	x			
	n =	12	12	12	12	10	7	4	4

4.2. Tabellarische und graphische Darstellung der ermittelten Blutwerte und ihrer signifikanten Unterschiede innerhalb der einzelnen Gruppen und zwischen beiden Gruppen.

Für den statistischen Vergleich der ermittelten Blutwerte innerhalb einer Gruppe und zwischen zwei Gruppen (Leerschweine und FUDR - Schweine) wurde eine Varianz - Analyse durchgeführt, und das errechnete Varianzverhältnis F mit dem für die entsprechenden Freiheitsgrade angegebene Signifikanzniveau verglichen.

In den graphischen Darstellungen der Untersuchungsergebnisse sind arithmetisches Mittel mit Standardfehler und signifikanten Unterschieden innerhalb einer Gruppe aufgezeichnet.

4.2.1. Harnstoff (mg / dl)

Tabelle 1

Vergleich der Serum - Harnstoffwerte innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Perfusion (*) und zwischen den einzelnen Werten beider Gruppen (Leerschweine und FUDR - Schweine) (o) mittels Varianzanalyse (F - Test).

	Leerschweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	FUDR - Schweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	Gruppen- vergleich
a.p.	4,38 $\pm$ 0,86		4,33 $\pm$ 0,65		
p.p.	4,75 $\pm$ 1,21		4,66 $\pm$ 0,88		
1h p.p.	4,87 $\pm$ 1,12		5,58 $\pm$ 1,08		
2h p.p.	5,50 $\pm$ 0,83		6,41 $\pm$ 1,37		
3h p.p.	6,00 $\pm$ 1,26		7,10 $\pm$ 1,44		
24h p.p.	14,6 $\pm$ 4,27	**	23,85 $\pm$ 19,5	**	
72h p.p.	8,20 $\pm$ 1,30		12,25 $\pm$ 11,0		
7Tg p.p.	8,80 $\pm$ 0,86		10,00 $\pm$ 2,58		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Unterschiede signifikant bei 95 % iger Wahrscheinlichkeit

** oder oo = Unterschiede signifikant bei 99 % iger Wahrscheinlichkeit

a. p. = ante perfusionem

p. p. = post perfusionem

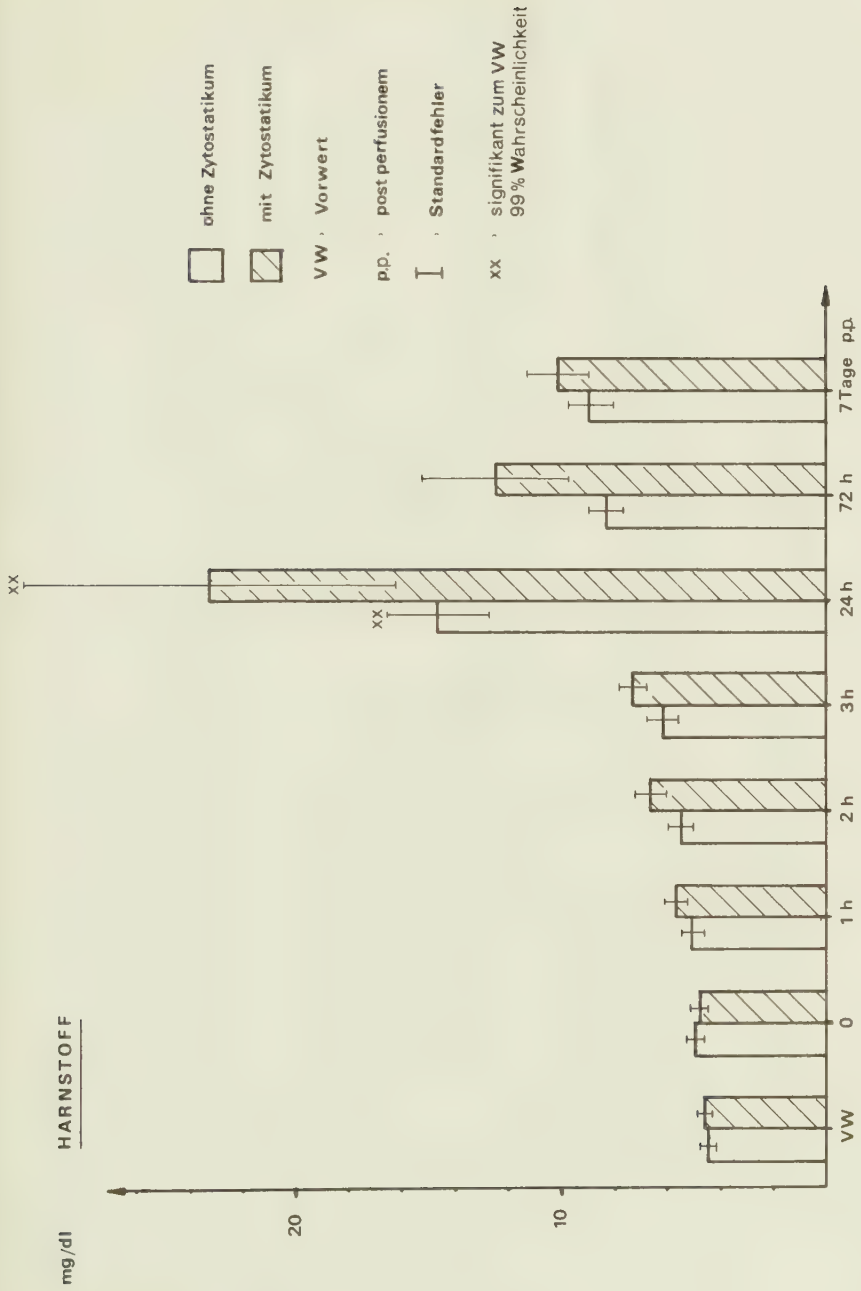


Abb. 4

4.2.2. Kreatinin (mg / 100 ml)

Tabelle 2

Vergleich der Serum - Kreatininwerte innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Perfusion (*) und zwischen den einzelnen Werten der beiden Gruppen (Leerschweine und FUDR - Schweine) (o) mittels Varianzanalyse (F - Test).

	Leerschweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	FUDR - Schweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	Gruppen- vergleich
a.p.	1,26 $\pm$ 0,18		1,25 $\pm$ 0,13		
p.p.	1,74 $\pm$ 0,17		1,75 $\pm$ 0,13		
1h p.p.	1,92 $\pm$ 0,15		1,85 $\pm$ 0,18		
2h p.p.	2,08 $\pm$ 0,20		1,97 $\pm$ 0,38		
3h p.p.	1,98 $\pm$ 0,71		2,13 $\pm$ 0,28		
24h p.p.	1,82 $\pm$ 0,64		2,73 $\pm$ 1,37		
72h p.p.	1,40 $\pm$ 0,57		1,27 $\pm$ 0,30		
7Tg p.p.	1,22 $\pm$ 0,27		0,97 $\pm$ 0,18		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Unterschiede signifikant bei 95 % iger Wahrscheinlichkeit

** oder oo = Unterschiede signifikant bei 99 % iger Wahrscheinlichkeit

a. p. = ante perfusionem

p. p. = post perfusionem

KREATININ

mg/100ml

□ ohne Zytostatikum

▨ mit Zytostatikum

VW - Vorwert

p.p. - post perfusionem

I - Standardfehler

signifikant zum VW:

xx - 99% Wahrscheinlichkeit

x - 95% Wahrscheinlichkeit

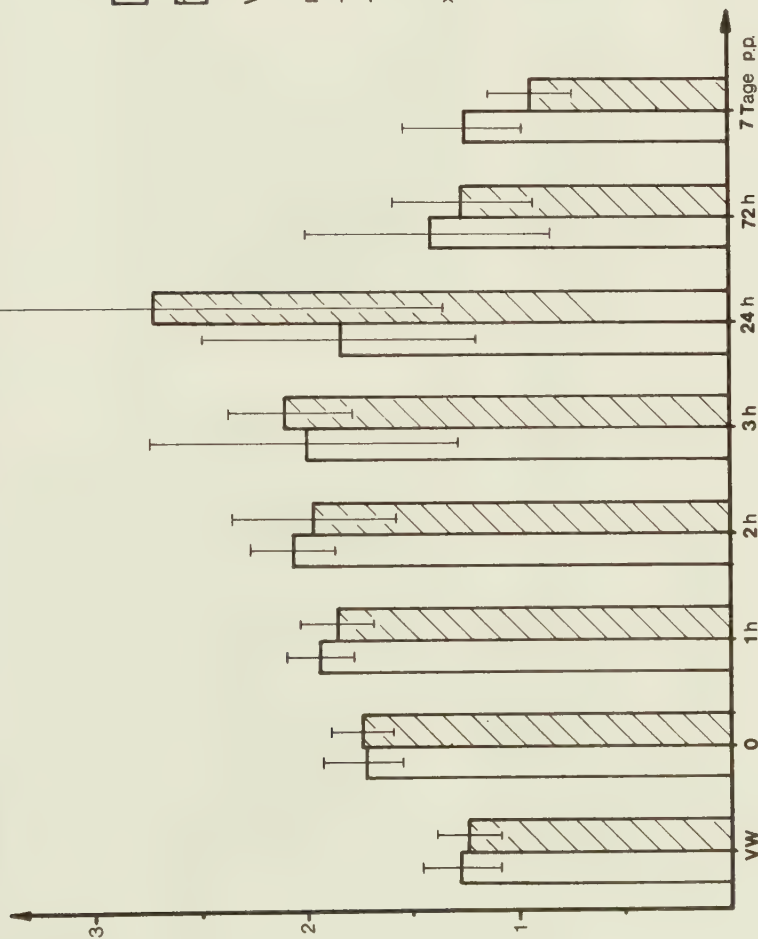


Abb. 5

4.2.3. Chlorid (mmol / l)

Tabelle 3

Vergleich der Serum - Chloridwerte innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Perfusion (*) und zwischen den einzelnen Werten der beiden Gruppen (Leerschweine und FUDR - Schweine) (o) mittels Varianzanalyse (F - Test).

	Leerschweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	FUDR - Schweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	Gruppen- vergleich
a.p.	104,07 $\pm$ 4,38		100,75 $\pm$ 2,49		o
p.p.	99,66 $\pm$ 4,03		101,00 $\pm$ 3,10		
1h p.p.	99,25 $\pm$ 5,03		100,75 $\pm$ 4,15		
2h p.p.	98,33 $\pm$ 4,58		100,66 $\pm$ 3,11		
3h p.p.	100,83 $\pm$ 4,79		100,20 $\pm$ 2,78		
24h p.p.	101,80 $\pm$ 5,89		99,00 $\pm$ 6,65		
72h p.p.	103,00 $\pm$ 5,78		102,25 $\pm$ 2,21		
7Tg p.p.	100,00 $\pm$ 2,00		102,50 $\pm$ 4,12		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Unterschiede signifikant bei 95 % iger Wahrscheinlichkeit

** oder oo = Unterschiede signifikant bei 99 % iger Wahrscheinlichkeit

a. p. = ante perfusionem

p. p. = post perfusionem

CHLORID

mmol/l

□ ohne Zytostatikum

▨ mit Zytostatikum

VW - Vorwert

pp - post perfusionem

I - Standardfehler

signifikant zum VW:

xx - 99% Wahrscheinlichkeit

x - 95% Wahrscheinlichkeit

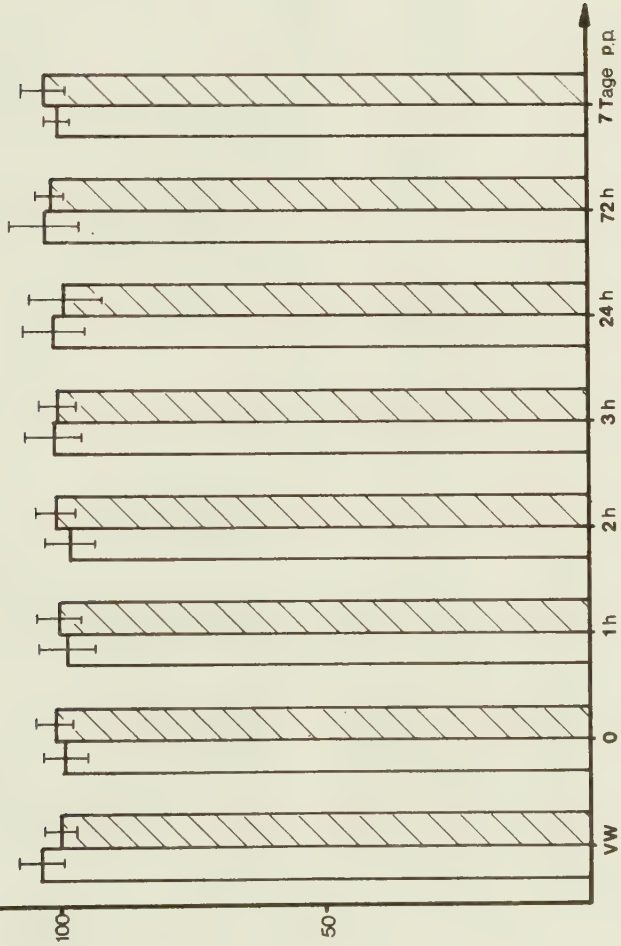


Abb. 6

4.2.4. Natrium (mmol / l)

Tabelle 4

Vergleich der Serum - Natriumwerte innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Perfusion (*) und zwischen den einzelnen Werten der beiden Gruppen (Leerschweine und FUDR - Schweine) (o) mittels Varianzanalyse (F - Test) .

	Leerschweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	FUDR - Schweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	Gruppen- vergleich
a.p.	139,53 $\pm$ 4,25		138,66 $\pm$ 12,43		
p.p.	144,56 $\pm$ 10,61		146,75 $\pm$ 15,79		
1h p.p.	153,25 $\pm$ 4,43	*	149,75 $\pm$ 17,63		
2h p.p.	152,16 $\pm$ 1,94		153,58 $\pm$ 18,46		
3h p.p.	154,83 $\pm$ 4,62	*	149,90 $\pm$ 18,95		
24h p.p.	145,20 $\pm$ 6,83		145,85 $\pm$ 7,73		
72h p.p.	143,40 $\pm$ 8,87		142,25 $\pm$ 4,92		
7Tg p.p.	141,00 $\pm$ 4,18		143,25 $\pm$ 5,73		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Unterschied signifikant bei 95 % iger Wahrscheinlichkeit

** oder oo = Unterschied signifikant bei 99 % iger Wahrscheinlichkeit

a. p. = ante perfusionem

p. p. = post perfusionem

NATRIUM

mmol/l

□ ohne Zytostatikum
▨ mit Zytostatikum

VW - Vorwert

p.p. - post perfusionem
I - Standardfehler

signifikant zum VW:
xx - 99% Wahrscheinlichkeit
x - 95% Wahrscheinlichkeit

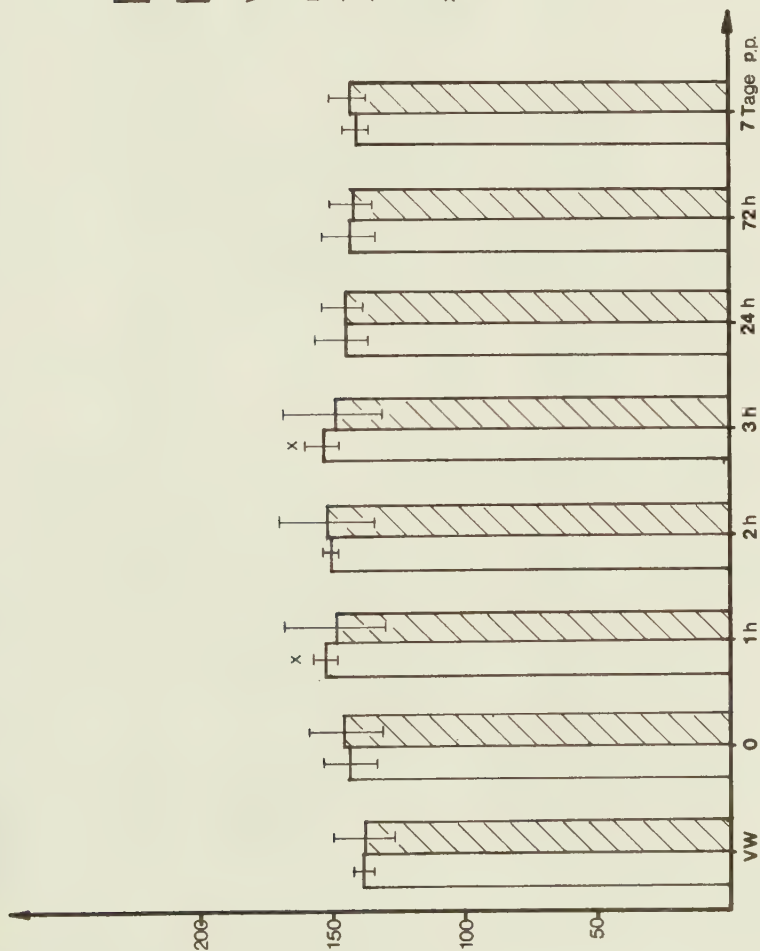


Abb. 7

4.2.5 Kalium (mmol / l)

Tabelle 5

Vergleich der Serum - Kaliumwerte innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Perfusion (*) und zwischen den einzelnen Werten beider Gruppen (Leerschweine und FUDR - Schweinen) (o) mittels Varianzanalyse (F - Test).

	Leerschweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	FUDR - Schweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	Gruppen- vergleich
a.p.	3,77 $\pm$ 0,78		3,18 $\pm$ 0,51		
p.p.	3,59 $\pm$ 0,49		3,27 $\pm$ 0,42		
1h p.p.	3,67 $\pm$ 0,61		3,47 $\pm$ 0,36		
2h p.p.	4,05 $\pm$ 0,93		3,86 $\pm$ 0,64		
3h p.p.	4,16 $\pm$ 0,93		4,29 $\pm$ 1,30		
24h p.p.	3,08 $\pm$ 0,39		3,48 $\pm$ 1,05		
72h p.p.	4,26 $\pm$ 1,14		4,20 $\pm$ 0,14		
7Tg p.p.	4,78 $\pm$ 2,01		7,40 $\pm$ 3,93	*	

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Unterschied signifikant bei 95 % iger Wahrscheinlichkeit

** oder oo = Unterschied signifikant bei 99 % iger Wahrscheinlichkeit

a. p. = ante perfusionem

p. p. = post perfusionem

mmol/l

KALIUM

□ ohne Zytostatikum

▨ mit Zytostatikum

VW - Vorwert

p.p. - post perfusionem

I - Standardfehler

signifikant zum VW:

xx - 99% Wahrscheinlichkeit

x - 95% Wahrscheinlichkeit

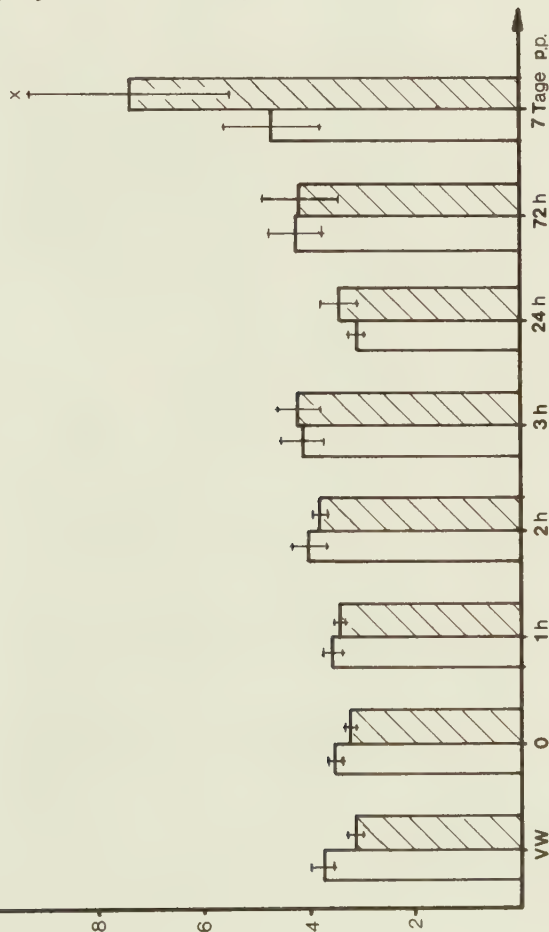


Abb. 8

4.2.6. Kalzium . (mg / dl)

Tabelle 6

Vergleich der Serum - Kalziumwerte innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Perfusion (*) und zwischen den einzelnen Werten beider Gruppen (Leerschweine und FUDR - Schweine) (o) mittels Varianzanalyse (F - Test).

	Leerschweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	FUDR - Schweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	Gruppen- vergleich
a.p.	9,40 $\pm$ 0,49		9,75 $\pm$ 0,65		
p.p.	8,98 $\pm$ 0,79		9,59 $\pm$ 0,98		
1h p.p.	8,12 $\pm$ 0,96		9,21 $\pm$ 0,84		o
2h p.p.	8,13 $\pm$ 1,04		8,96 $\pm$ 0,61		
3h p.p.	8,31 $\pm$ 1,38		9,21 $\pm$ 0,59		
24h p.p.	7,84 $\pm$ 0,78	*	8,70 $\pm$ 0,68	*	
72h p.p.	8,86 $\pm$ 1,26		9,15 $\pm$ 0,38		
7Tg p.p.	8,62 $\pm$ 1,31		9,90 $\pm$ 0,65		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Unterschied signifikant bei 95 % iger Wahrscheinlichkeit

** oder oo = Unterschied signifikant bei 99 % iger Wahrscheinlichkeit

a. p. = ante perfusionem

p. p. = post perfusionem

mg/dl KALZIUM

□ ohne Zytostatikum

▨ mit Zytostatikum

VW - Vorwert

p.p. - post perfusionem

I - Standardfehler

signifikant zum VW:

xx - 99% Wahrscheinlichkeit

x - 95% Wahrscheinlichkeit

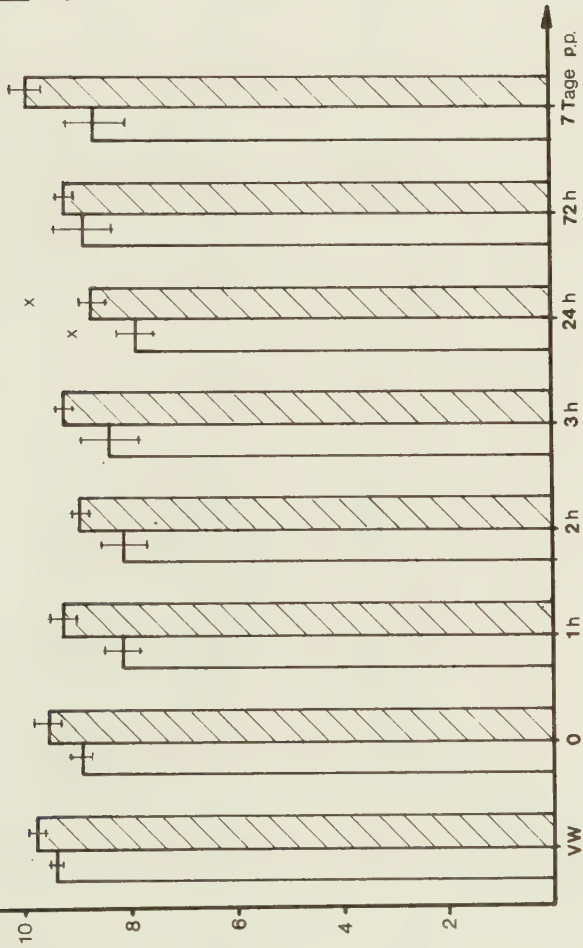


Abb. 9

4.2.7. Gesamt - Eiweiß (g / dl)

Tabelle 7

Vergleich der Serum - Gesamt - Eiweißwerte innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Perfusion (*) und zwischen den einzelnen Werten beider Gruppen (Leerschweine und FUDR - Schweine) (o) mittels Varianzanalyse (F - Test).

	Leerschweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	FUDR - Schweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	Gruppen- vergleich
a.p.	4,71 $\pm$ 1,06		5,20 $\pm$ 0,52		o
p.p.	4,22 $\pm$ 0,94		5,04 $\pm$ 0,91		
1h p.p.	4,28 $\pm$ 0,72		4,95 $\pm$ 0,91		
2h p.p.	4,35 $\pm$ 0,47		4,78 $\pm$ 0,61		
3h p.p.	4,35 $\pm$ 0,50		4,94 $\pm$ 0,73		
24h p.p.	4,60 $\pm$ 0,37		5,10 $\pm$ 0,85		
72h p.p.	5,00 $\pm$ 0,52		4,92 $\pm$ 0,60		
7Tg p.p.	5,86 $\pm$ 0,90		5,72 $\pm$ 0,42		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Unterschied signifikant bei 95 % iger Wahrscheinlichkeit

** oder oo = Unterschied signifikant bei 99 % iger Wahrscheinlichkeit

a. p. = ante perfusionem

p. p. = post perfusionem

GESAMT - EIWISS

g / dl

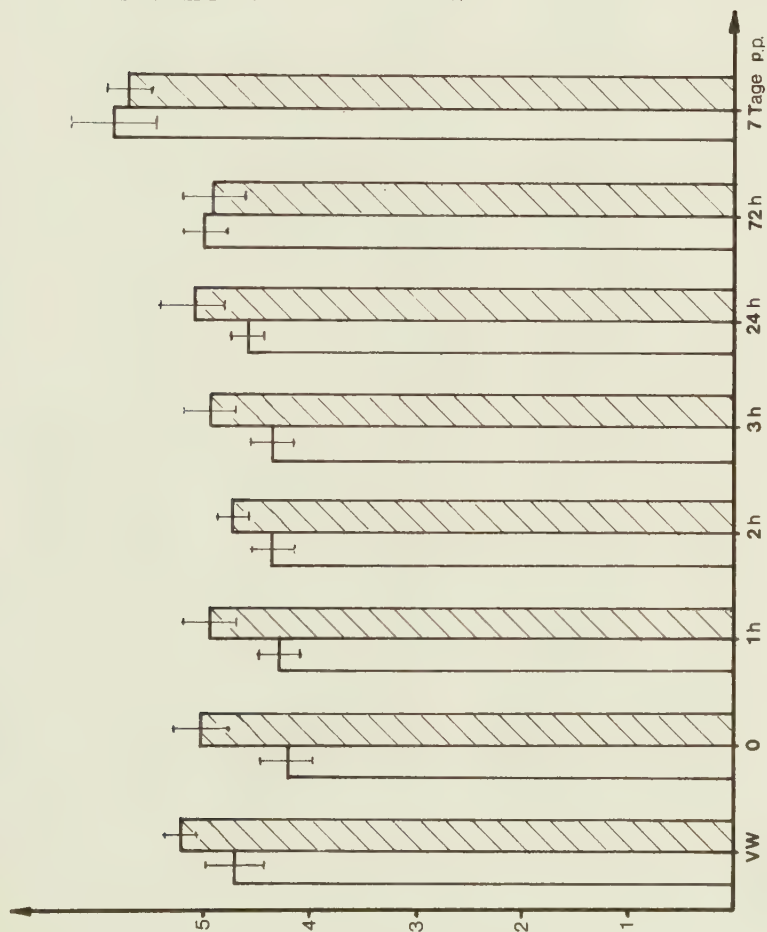


Abb. 10

4.2.8. χ^2 - GT (U / 1)

Tabelle 8

Vergleich der Serum - χ^2 - GT - Werte innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Perfusion (*) und zwischen den einzelnen Werten beider Gruppen (Leerschweine und FUDR - Schweine) (o) mittels Varianzanalyse (F - Test) .

	Leerschweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	FUDR - Schweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	Gruppen- vergleich
a.p.	20,23 + 4,16		14,50 + 4,94		oo
p.p.	18,33 + 13,49		20,50 + 9,51		
1h p.p.	13,75 + 2,05		16,75 + 8,72		
2h p.p.	13,50 + 3,27		19,41 + 20,67		
3h p.p.	16,16 + 3,86		21,40 + 24,03		
24h p.p.	16,40 + 3,57		16,42 + 7,56		
72h p.p.	15,00 + 6,63		11,25 + 4,92		
7Tg p.p.	18,40 + 5,02		11,75 + 5,56		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Unterschied signifikant bei 95 % iger Wahrscheinlichkeit

** oder oo = Unterschied signifikant bei 99 % iger Wahrscheinlichkeit

a. p. = ante perfusionem

p. p. = post perfusionem

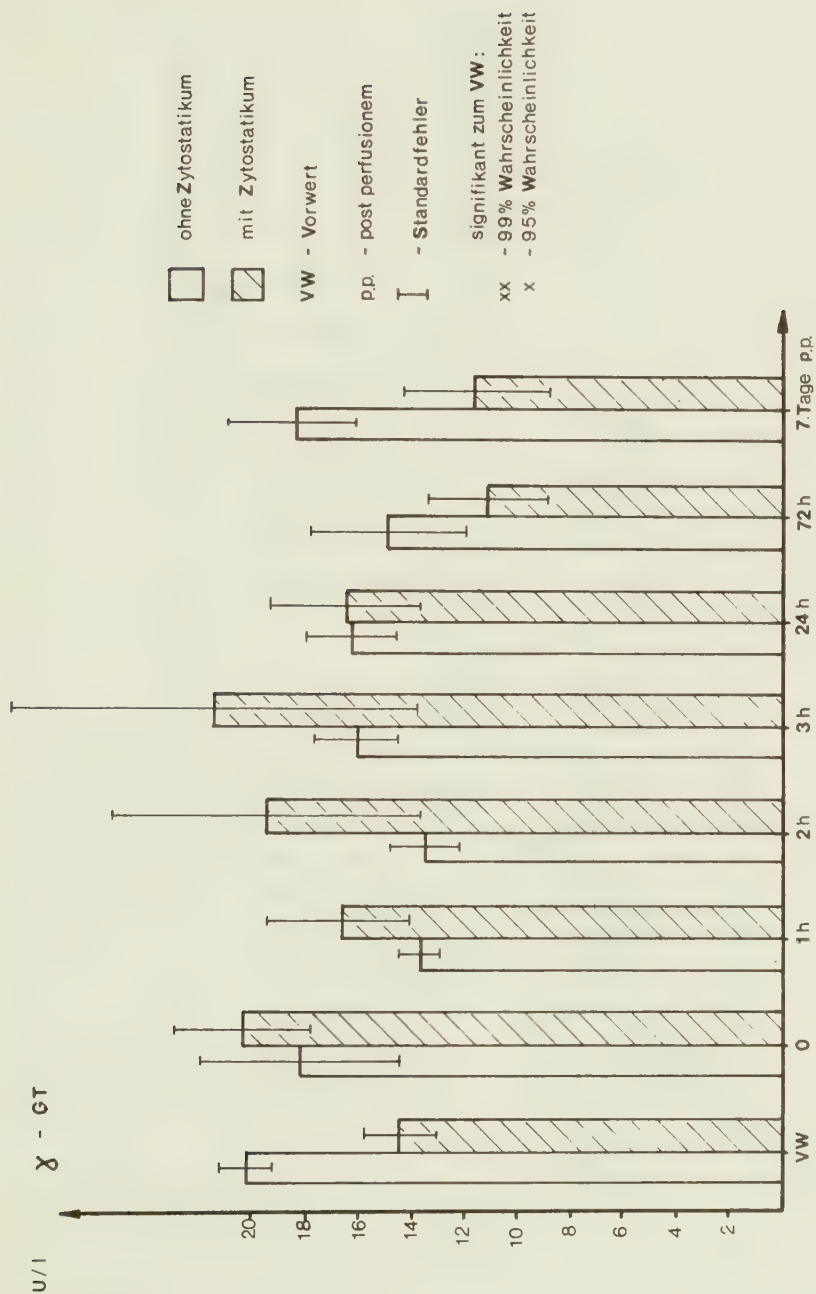


Abb. 11

4.2.9. Alkalische Phosphatase (U / 1)

Tabelle 9

Vergleich der Serum - AP - Werte innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Perfusion (*) und zwischen den einzelnen Werten beider Gruppen (Leerschweine und FUDR - Schweine) (o) mittels Varianzanalyse (F - Test) .

	Leerschweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	FUDR - Schweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	Gruppen- vergleich
a.p.	183,30 $\pm$ 52,66		211,83 $\pm$ 62,88		o
p.p.	162,83 $\pm$ 55,38		215,83 $\pm$ 53,48		
1h p.p.	176,50 $\pm$ 40,73		223,16 $\pm$ 48,80		
2h p.p.	225,50 $\pm$ 82,67		297,16 $\pm$ 145,68		
3h p.p.	240,16 $\pm$ 53,28		334,70 $\pm$ 161,06		
24h p.p.	330,00 $\pm$ 97,66		445,85 $\pm$ 190,18		
72h p.p.	159,00 $\pm$ 41,77		181,50 $\pm$ 13,98		
7Tg p.p.	143,00 $\pm$ 63,09		91,00 $\pm$ 17,02		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Unterschied signifikant bei 95 % iger Wahrscheinlichkeit

** oder oo = Unterschied signifikant bei 99 % iger Wahrscheinlichkeit

a. p. = ante perfusionem

p. p. = post perfusionem

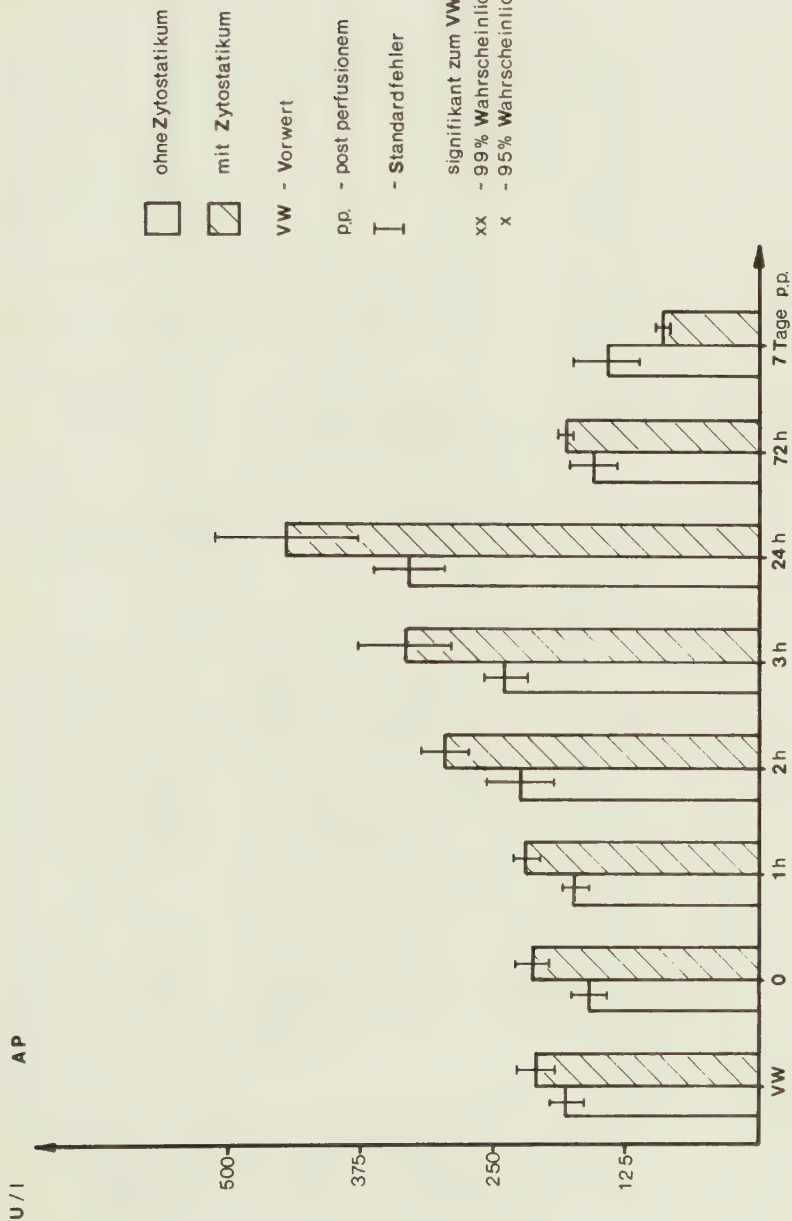


Abb. 12

4.2.10. GOT (U / 1)

Tabelle 10

Vergleich der Serum - GOT - Werte innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Perfusion (*) und zwischen den einzelnen Werten der beiden Gruppen (Leerschweine und FUDR - Schweine) (o) mittels Varianzanalyse (F - Test) .

	Leerschweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	FUDR - Schweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	Gruppen- vergleich
a.p.	27,15 $\pm$ 14,40		24,08 $\pm$ 7,14		
p.p.	58,08 $\pm$ 64,47		56,58 $\pm$ 32,28		
1h p.p.	134,75 $\pm$ 117,86		174,83 $\pm$ 116,96		
2h p.p.	232,00 $\pm$ 163,74		364,91 $\pm$ 198,18		
3h p.p.	355,50 $\pm$ 404,76		448,77 $\pm$ 209,51	*	
24h p.p.	394,00 $\pm$ 157,38	**	1068,71 $\pm$ 614,40	**	o
72h p.p.	55,20 $\pm$ 11,77		138,50 $\pm$ 120,39		
7Tg p.p.	27,40 $\pm$ 9,73		27,75 $\pm$ 7,84		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Unterschied signifikant bei 95 % iger Wahrscheinlichkeit

** oder oo = Unterschied signifikant bei 99 % iger Wahrscheinlichkeit

a. p. = ante perfusionem

p. p. = post perfusionem

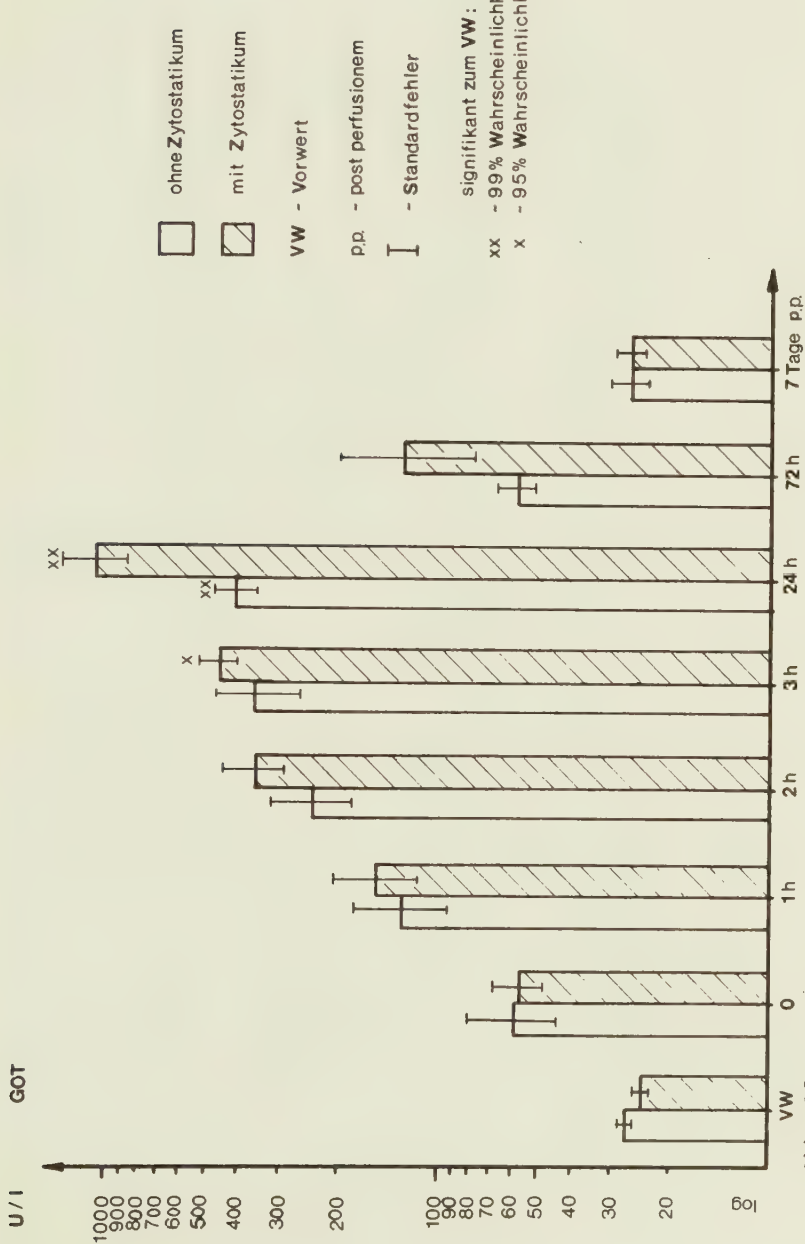


Abb. 13

4.2.11. GPT (U / 1)

Tabelle 11

Vergleich der Serum - GPT - Werte innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Perfusion (*) und zwischen den einzelnen Werten der beiden Gruppen (Leerschweine und FUDR - Schweine) (o) mittels Varianzanalyse (F - Test) .

	Leerschweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	FUDR - Schweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	Gruppen- vergleich
a.p.	35,84 $\pm$ 16,60		33,08 $\pm$ 7,06		
p.p.	28,46 $\pm$ 11,98		31,66 $\pm$ 9,78		
1h p.p.	31,50 $\pm$ 7,94		41,16 $\pm$ 12,46		
2h p.p.	48,83 $\pm$ 17,18		63,41 $\pm$ 21,68		
3h p.p.	53,50 $\pm$ 8,66		70,70 $\pm$ 15,15		o
24h p.p.	66,40 $\pm$ 13,18		136,14 $\pm$ 67,84	*	o
72h p.p.	51,60 $\pm$ 4,97		63,00 $\pm$ 14,51		
7Tg p.p.	38,40 $\pm$ 9,86		35,25 $\pm$ 6,29		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Unterschied signifikant bei 95 % iger Wahrscheinlichkeit

** oder oo = Unterschied signifikant bei 99 % iger Wahrscheinlichkeit

a. p. = ante perfusionem

p. p. = post perfusionem

U / I

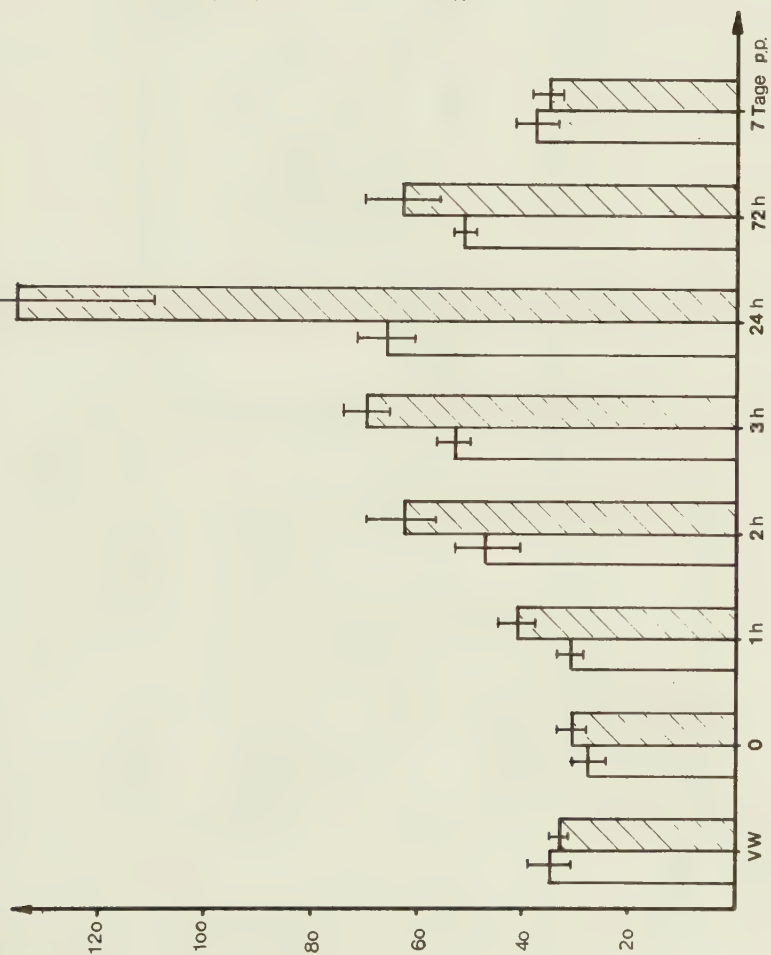


Abb. 14

4.2.12. Kreatinkinase (U / l)

Tabelle 12

Vergleich der Serum - CK - Werte innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Perfusion (*) und zwischen den einzelnen Werten der beiden Gruppen (Leerschweine und FUDR - Schweine) (o) mittels Varianzanalyse (F - Test) .

	Leerschwein $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	FUDR - Schweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	Gruppen- vergleich
a.p.	1057 $\pm$ 1156		1018 $\pm$ 622		
p.p.	2263 $\pm$ 1470		5323 $\pm$ 7440		
1h p.p.	2741 $\pm$ 1582		6251 $\pm$ 8017		
2h p.p.	3090 $\pm$ 1532		6750 $\pm$ 7881		
3h p.p.	5512 $\pm$ 4964	*	9758 $\pm$ 9847		
24h p.p.	5542 $\pm$ 2801		13936 $\pm$ 13841		
72h p.p.	474 $\pm$ 230		512 $\pm$ 341		
7Tg p.p.	352 $\pm$ 229		247 $\pm$ 254		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Unterschied signifikant bei 95 % iger Wahrscheinlichkeit

** oder oo = Unterschied signifikant bei 99 % iger Wahrscheinlichkeit

a. p. = ante perfusionem

p. p. = post perfusionem

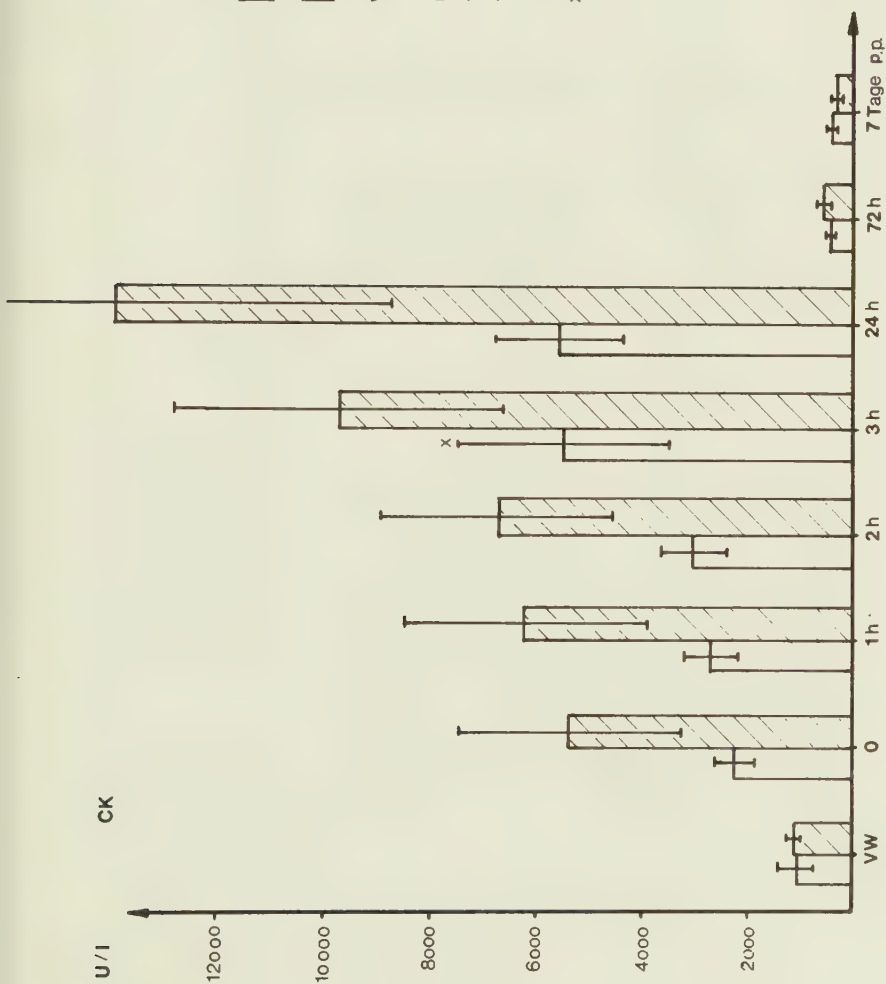


Abb. 15

4.2.13. α - Amylase (U / l)

Tabelle 13

Vergleich der Serum - α - Amylase - Werte innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Perfusion (*) und zwischen den einzelnen Werten der beiden Gruppen (Leerschweine und FUDR - Schweine) (o) mittels Varianzanalyse (F - Test) .

	Leerschwein $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	FUDR - Schweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	Gruppen- vergleich
a.p.	151,46 $\pm$ 37,90		154,16 $\pm$ 31,08		
p.p.	117,16 $\pm$ 37,56		154,41 $\pm$ 35,67		o
1h p.p.	149,50 $\pm$ 29,11		181,75 $\pm$ 42,59		
2h p.p.	165,33 $\pm$ 36,27		197,00 $\pm$ 61,52		
3h p.p.	171,33 $\pm$ 35,38		205,10 $\pm$ 59,33		
24h p.p.	165,40 $\pm$ 17,95		271,00 $\pm$ 111,16		o
72h p.p.	93,20 $\pm$ 25,16		163,00 $\pm$ 60,42		
7Tg p.p.	112,20 $\pm$ 7,56		138,25 $\pm$ 32,34		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Unterschied signifikant bei 95 % iger Wahrscheinlichkeit

** oder oo = Unterschied signifikant bei 99 % iger Wahrscheinlichkeit

a. p. = ante perfusionem

p. p. = post perfusionem

U/l α - AMYLASE

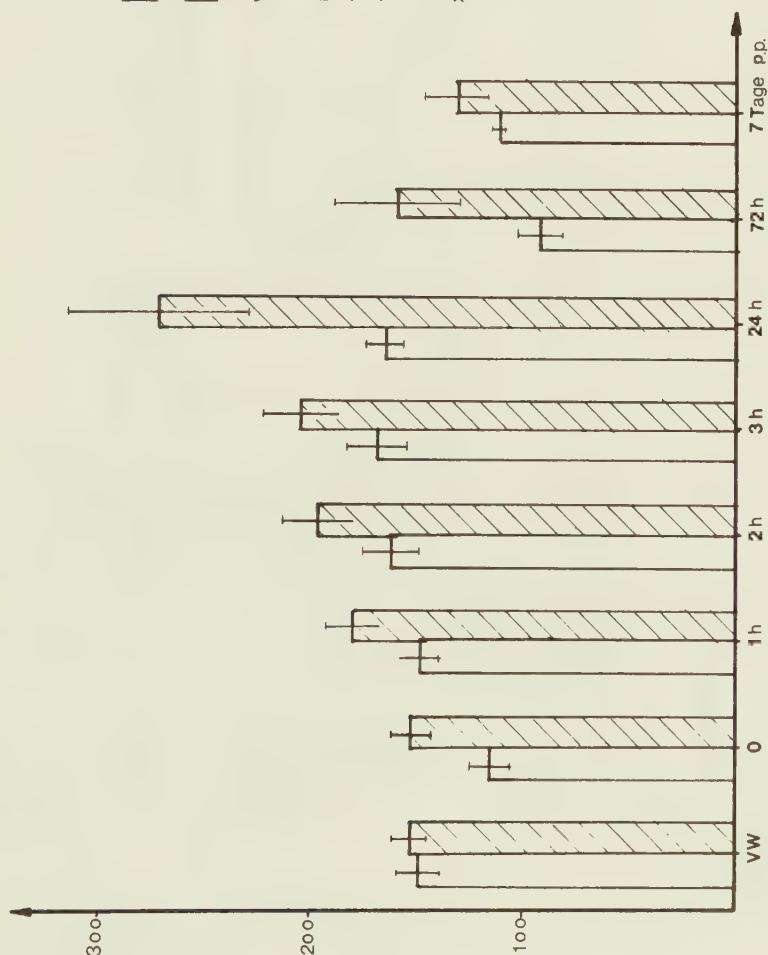


Abb. 16

4.2.14. Lipase (U / l)

Tabelle 14

Vergleich der Serum - Lipase - Werte innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Perfusion (*) und zwischen den einzelnen Werten der beiden Gruppen (Leerschweine und FUDR - Schweine) (o) mittels Varianzanalyse (F - Test) .

	Leerschweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	FUDR - Schweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	Gruppen- vergleich
a.p.	38,61 $\pm$ 24,89		25,91 $\pm$ 10,31		
p.p.	56,33 $\pm$ 25,59		39,83 $\pm$ 26,10		
1h p.p.	222,12 $\pm$ 80,36		363,08 $\pm$ 170,26		
2h p.p.	429,83 $\pm$ 164,13		576,50 $\pm$ 247,36	*	
3h p.p.	386,00 $\pm$ 114,25		521,00 $\pm$ 287,71		
24h p.p.	359,80 $\pm$ 319,00		626,14 $\pm$ 518,35		
72h p.p.	49,80 $\pm$ 40,13		236,55 $\pm$ 293,95		
7Tg p.p.	21,60 $\pm$ 23,37		28,25 $\pm$ 23,42		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Unterschied signifikant bei 95 % iger Wahrscheinlichkeit

** oder oo = Unterschied signifikant bei 99 % iger Wahrscheinlichkeit

a. p. = ante perfusionem

p. p. = post perfusionem

U / l

LIPASE

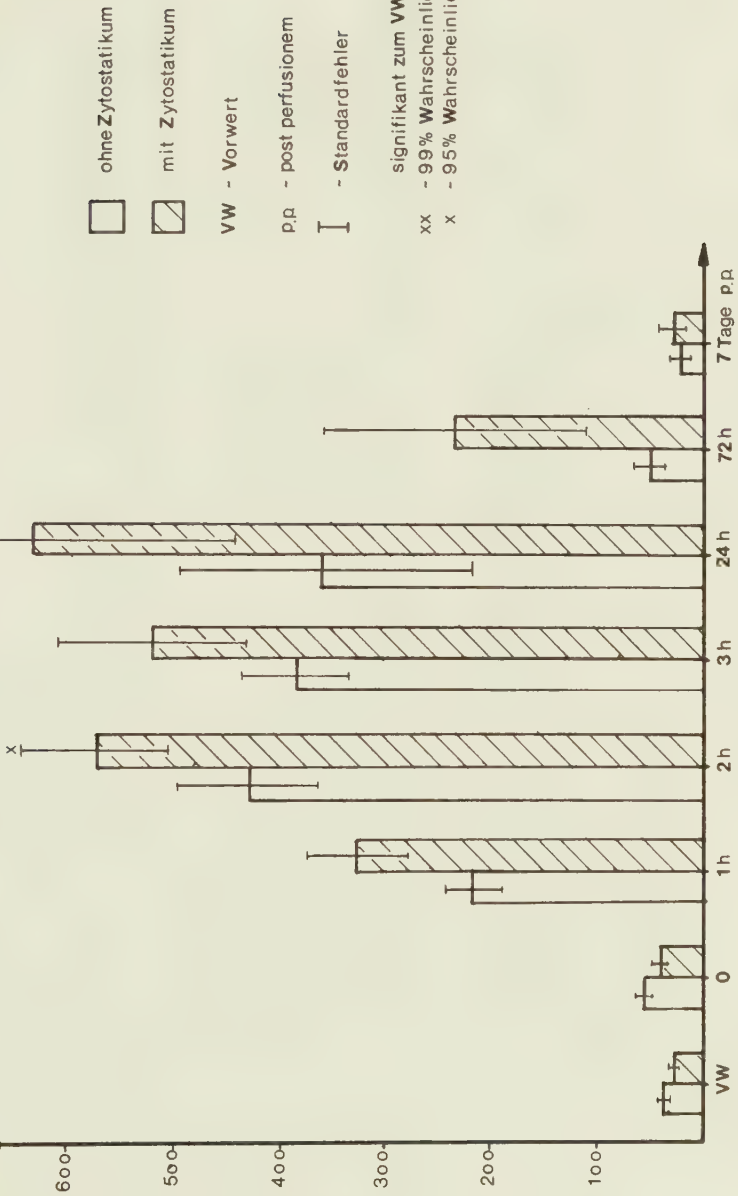


Abb. 17

4.2.15. Laktat (mmol / l)

Tabelle 15

Vergleich der Serum - Laktatwerte innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Perfusion (*) und zwischen den einzelnen Werten der beiden Gruppen (Leerschweine und FUDR - Schweine) (o) mittels Varianzanalyse (F - Test) .

	Leerschweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	FUDR - Schweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	Gruppen- vergleich
a.p.	3,30 $\pm$ 1,32		3,93 $\pm$ 2,22		
p.p.	11,15 $\pm$ 3,57		13,17 $\pm$ 4,18	*	
1h p.p.	14,70 $\pm$ 1,94		17,09 $\pm$ 3,46		
2h p.p.	13,46 $\pm$ 3,50		15,92 $\pm$ 4,93		
3h p.p.	13,65 $\pm$ 5,27		13,74 $\pm$ 3,72		
24h p.p.	7,16 $\pm$ 8,29		6,65 $\pm$ 3,48		
72h p.p.	7,38 $\pm$ 6,84		2,77 $\pm$ 2,60		
7Tg p.p.	4,50 $\pm$ 2,96		3,62 $\pm$ 3,85		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Unterschied signifikant bei 95 % iger Wahrscheinlichkeit

** oder oo = Unterschied signifikant bei 99 % iger Wahrscheinlichkeit

a. p. = ante perfusionem

p. p. = post perfusionem

LAKTAT

mmol/Liter

□ ohne Zytostatikum

▨ mit Zytostatikum

VW - Vorwert

p.p. - post perfusionem

I - Standardfehler

signifikant zum VW:

xx ~ 99% Wahrscheinlichkeit

x ~ 95% Wahrscheinlichkeit

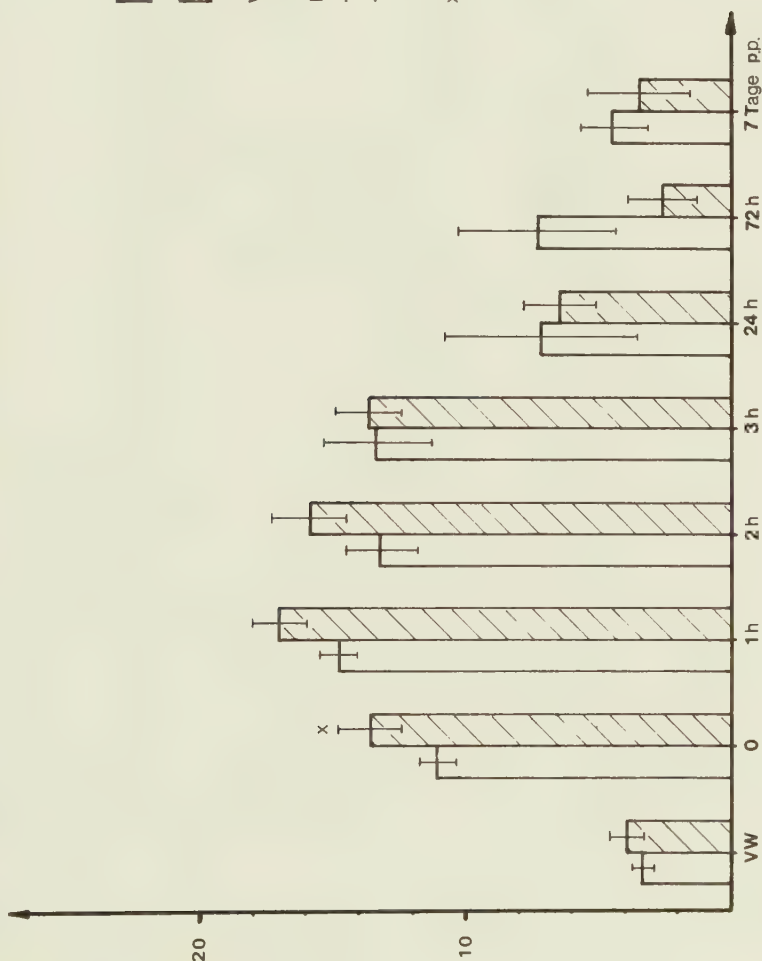


Abb. 18

4.2.16. Leukozyten (Zellen x 10³ / mm³)

Tabelle 16

Vergleich der Leukozytenwerte im Blut innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Perfusion (*) und zwischen den einzelnen Werten der beiden Gruppen (Leerschweine und FUDR - Schweine) (o) mittels Varianzanalyse (F - Test) .

	Leerschweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	FUDR - Schweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	Gruppen- vergleich
a.p.	12,27 $\pm$ 1,68		10,50 $\pm$ 4,18		
p.p.	9,61 $\pm$ 1,99		9,83 $\pm$ 2,72		
1h p.p.	16,88 $\pm$ 4,30		11,98 $\pm$ 3,71		
2h p.p.	22,36 $\pm$ 6,49		17,41 $\pm$ 7,96	*	
3h p.p.	29,30 $\pm$ 16,60		21,88 $\pm$ 9,01	**	
24h p.p.	23,86 $\pm$ 13,02		17,08 $\pm$ 9,03		
72h p.p.	14,30 $\pm$ 2,91		14,80 $\pm$ 3,23		
7Tg p.p.	14,06 $\pm$ 0,82		16,12 $\pm$ 3,91		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Unterschied signifikant bei 95 % iger Wahrscheinlichkeit

** oder oo = Unterschied signifikant bei 99 % iger Wahrscheinlichkeit

a. p. = ante perfusionem

p. p. = post perfusionem

Zellen $\times 10^3 / \text{mm}^3$ LEUKOZYTEN

□ ohne Zytostatikum
▨ mit Zytostatikum

VW - Vorwert

p.p. - post perfusionem

I - Standardfehler

signifikant zum VW:

xx - 99% Wahrscheinlichkeit

x - 95% Wahrscheinlichkeit

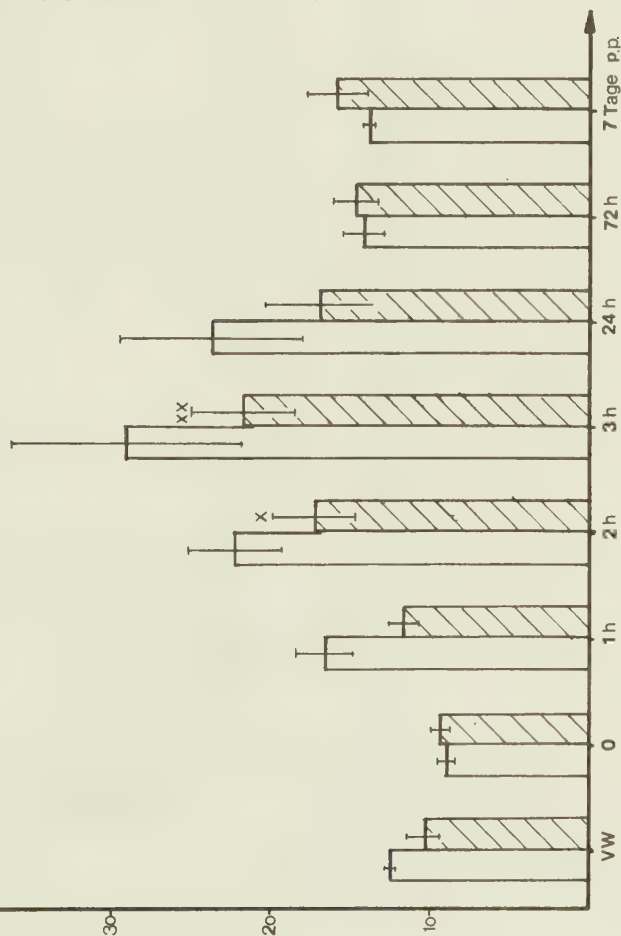


Abb. 19

4.2.17. Erythrozyten (Zellen x 10⁶ / mm³)

Tabelle 17

Vergleich der Erythrozytenwerte im Blut innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Perfusion (*) und zwischen den einzelnen Werten der beiden Gruppen (Leerschweine und FUDR - Schweine) (o) mittels Varianzanalyse (F - Test) .

	Leerschweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	FUDR - Schweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	Gruppen- vergleich
a.p.	5,52 $\pm$ 1,56		5,52 $\pm$ 1,81		
p.p.	5,24 $\pm$ 1,28		5,31 $\pm$ 1,89		
1h p.p.	6,56 $\pm$ 0,76		6,14 $\pm$ 0,80		
2h p.p.	6,89 $\pm$ 0,98		6,47 $\pm$ 0,86		
3h p.p.	7,27 $\pm$ 0,77		6,19 $\pm$ 1,04		
24h p.p.	6,83 $\pm$ 0,7		6,13 $\pm$ 1,50		
72h p.p.	5,65 $\pm$ 0,78		5,25 $\pm$ 0,86		
7Tg p.p.	5,68 $\pm$ 0,58		5,31 $\pm$ 0,87		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Unterschied signifikant bei 95 % iger Wahrscheinlichkeit

** oder oo = Unterschied signifikant bei 99 % iger Wahrscheinlichkeit

a. p. = ante perfusionem

p. p. = post perfusionem

Zellen $\times 10^6 / \text{mm}^3$ ERYTHROCYTEN

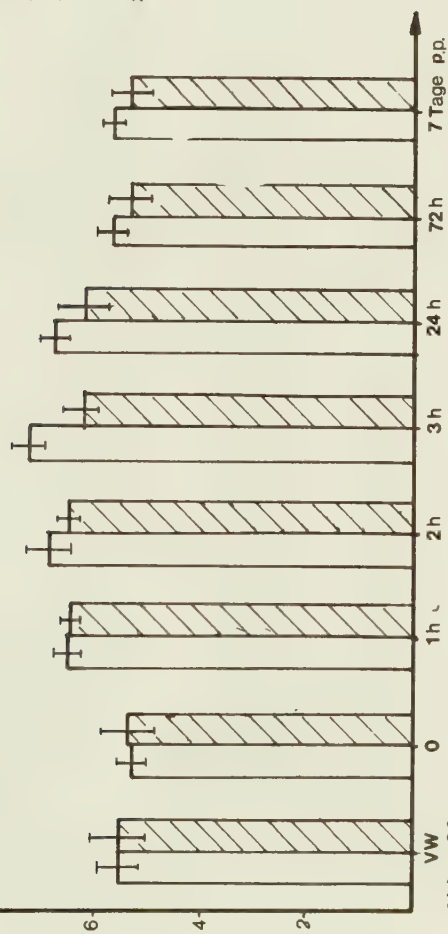
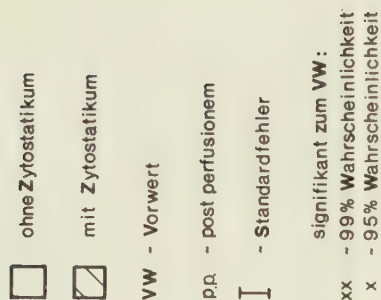


Abb. 20

4.2.18. Thrombozyten (Zellen $\times 10^3 / \text{mm}^3$)

Tabelle 18

Vergleich der Thrombozytenwerte im Blut innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Perfusion (*) und zwischen den einzelnen Werten der beiden Gruppen (Leerschweine und FUDR - Schweine (o) mittels Varianzanalyse (F - Test) .

	Leerschweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	FUDR - Schweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	Gruppen- vergleich
a.p.	328 $\pm$ 169		409 $\pm$ 80		
p.p.	229 $\pm$ 95		217 $\pm$ 53		
1h p.p.	198 $\pm$ 42		175 $\pm$ 63		
2h p.p.	211 $\pm$ 49		168 $\pm$ 26		
3h p.p.	210 $\pm$ 50		174 $\pm$ 33		
24h p.p.	197 $\pm$ 58		149 $\pm$ 41	*	
72h p.p.	264 $\pm$ 83		280 $\pm$ 93		
7Tg p.p.	331 $\pm$ 88		247 $\pm$ 93		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Unterschied signifikant bei 95 % iger Wahrscheinlichkeit

** oder oo = Unterschied signifikant bei 99 % iger Wahrscheinlichkeit

a. p. = ante perfusionem

p. p. = post perfusionem

Zellen $\times 10^3 / \text{mm}^3$ THROMBOZYTEN

□ ohne Zytostatikum
▨ mit Zytostatikum

VW - Vorwert

p.p. - post perfusionem

I - Standardfehler

signifikant zum VW :

xx - 99 % Wahrscheinlichkeit

x - 95 % Wahrscheinlichkeit

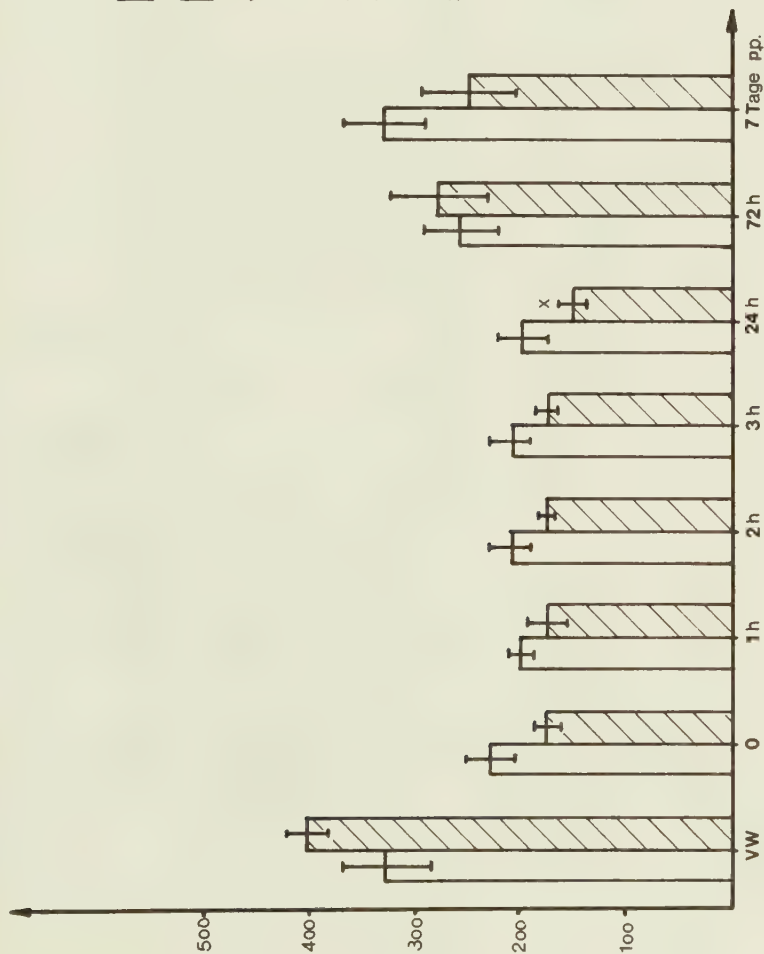


Abb. 21

4.2.19 Hämoglobin (g %)

Tabelle 19

Vergleich der Hämoglobinwerte im Blut innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Perfusion (*) und zwischen den einzelnen Werten der beiden Gruppen (Leerschweine und FUDR - Schweine) (o) mittels Varianzanalyse (F - Test) .

	Leerschweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	FUDR - Schweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	Gruppen- vergleich
a.p.	10,22 $\pm$ 0,62		10,10 $\pm$ 1,14		
p.p.	9,33 $\pm$ 2,62		10,65 $\pm$ 1,47		
1h p.p.	11,30 $\pm$ 2,07		11,44 $\pm$ 1,73		
2h p.p.	12,65 $\pm$ 2,48		11,73 $\pm$ 1,86		
3h p.p.	13,00 $\pm$ 2,56		11,40 $\pm$ 1,96		
24h p.p.	12,84 $\pm$ 1,11		11,23 $\pm$ 3,05		
72h p.p.	10,64 $\pm$ 1,99		9,77 $\pm$ 1,83		
7Tg p.p.	10,42 $\pm$ 0,87		9,52 $\pm$ 1,92		

$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung
 * oder o = Unterschied signifikant bei 95 % iger Wahrscheinlichkeit
 ** oder oo = Unterschied signifikant bei 99 % iger Wahrscheinlichkeit
 a. p. = ante perfusionem
 p. p. = post perfusionem

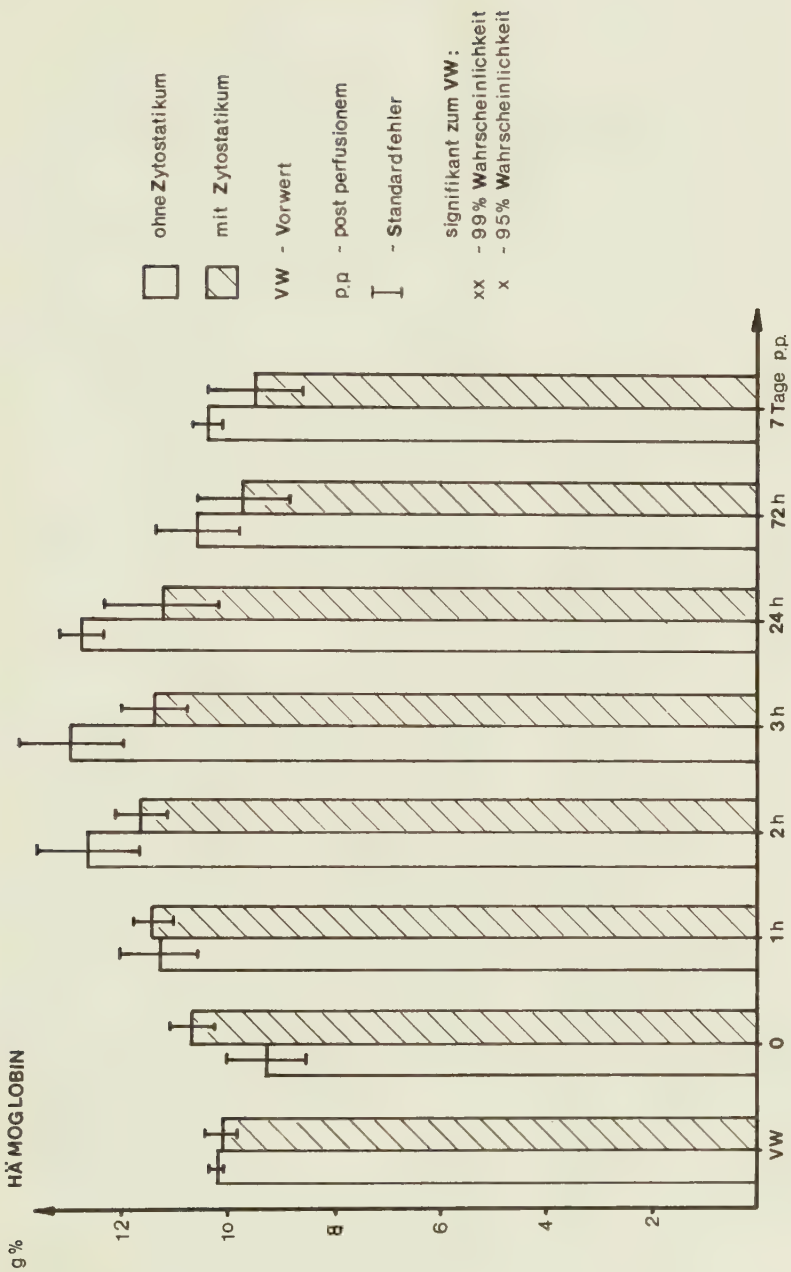


Abb. 22

4.2.20. Hämatokrit (%)

Tabelle 20

Vergleich der Hämatokritwerte im Blut innerhalb einer Gruppe mit dem jeweilig dazugehörigen Wert vor der Perfusion (*) und zwischen den einzelnen Werten der beiden Gruppen (Leerschweine und FUDR - Schweine) (o) mittels Varianzanalyse (F - Test) .

	Leerschweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	FUDR - Schweine $\bar{x} \pm s$	signifikant zu a.p.	Gruppen- vergleich
a.p.	33,46 $\pm$ 1,87		33,92 $\pm$ 3,39		
p.p.	29,30 $\pm$ 8,63		33,15 $\pm$ 5,07		
1h p.p.	38,06 $\pm$ 5,79		36,52 $\pm$ 6,13		
2h p.p.	41,26 $\pm$ 6,68		37,61 $\pm$ 5,83		
3h p.p.	44,10 $\pm$ 7,11		36,82 $\pm$ 6,73		
24h p.p.	40,12 $\pm$ 3,43		38,10 $\pm$ 11,02		
72h p.p.	33,22 $\pm$ 5,87		32,59 $\pm$ 5,44		
7Tg p.p.	32,78 $\pm$ 3,29		32,72 $\pm$ 5,44		

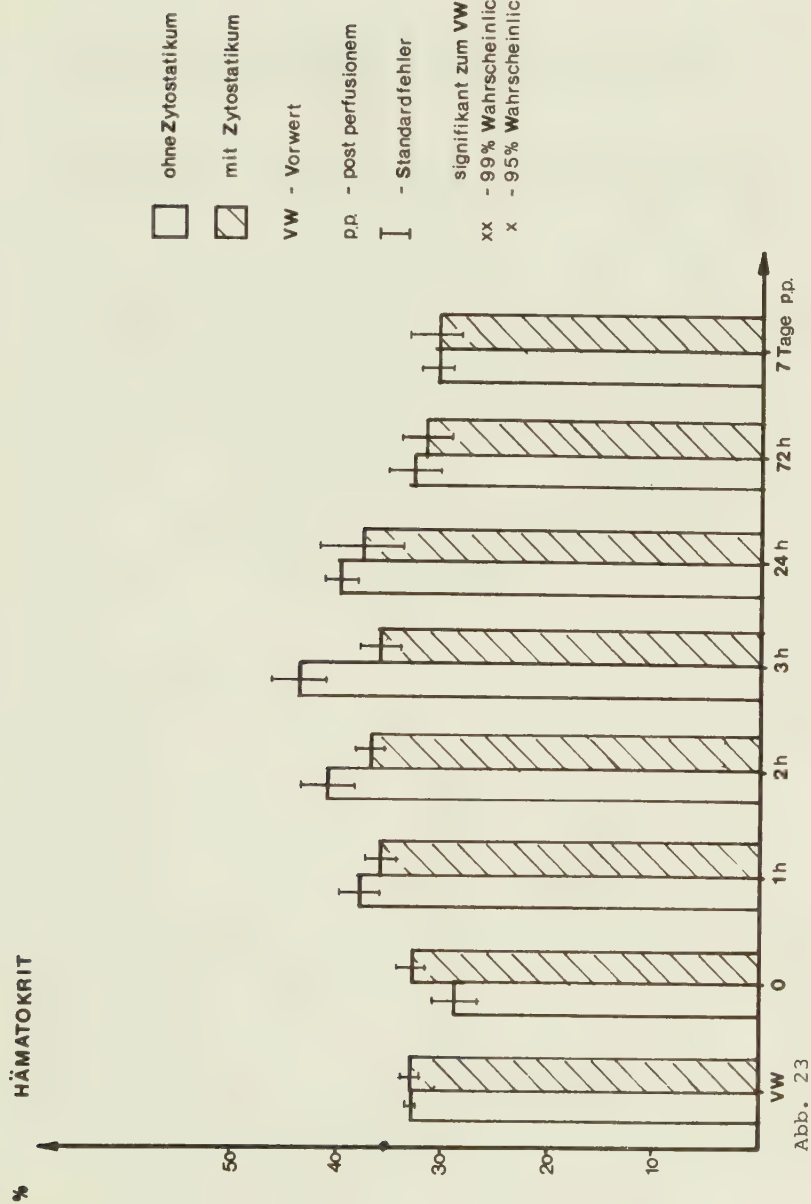
$\bar{x} \pm s$ = arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung

* oder o = Unterschied signifikant bei 95 % iger Wahrscheinlichkeit

** oder oo = Unterschied signifikant bei 99 % iger Wahrscheinlichkeit

a. p. = ante perfusionem

p. p. = post perfusionem



4.3. Vergleich der Einzelwerte der verstorbenen Tiere mit dem entsprechenden Mittelwert der Überlebenden

Es sollte ein Vergleich der Pankreas - Enzyme und der Transaminasen zwischen den Tieren, die 7 Tage überlebt hatten und denen, die frühzeitig verstorben waren, vorgenommen werden.

Verglichen wurden die Einzelwerte der verstorbenen Tiere mit dem Mittelwert der Überlebenden zu den entsprechenden Zeitpunkten (vgl. S. 40: Zusammenstellung der Tiergruppen und ihrer Überlebensraten). Es sollte überprüft werden, ob die verstorbenen Tiere zum Zeitpunkt der letzten Blutabnahme unverhältnismäßig hohe Werte zeigten.

Die Werte sind in Tabelle 21 - 23 dargestellt.

Parameter	ohne FUDR			mit FUDR				
	Zeit- punkt	Überlebende $\bar{x} \pm s$	Gestor- bene	Schw.- Nr.	Zeit- punkt	Überlebende $\bar{x} \pm s$	Gestor- bene	Schw.- Nr.
Lipase (U/l)	p.p.	59 $\pm$ 28,92	30 65 69 14	284 391 324 341	2hp.p.	290 $\pm$ 154,51	695 814	416 478
	1hp.p.	232 $\pm$ 84,73	149 162	471 330	3hp.p.	351 $\pm$ 197,79	627 506 876	352 353 427
	3hp.p.	386 $\pm$ 114,25	655	345	24hp.p.	468 $\pm$ 591,45	698 1294 519	467 453 428
α -Amylase (U/l)	p.p.	130 $\pm$ 22,79	84 56 69 92	284 391 324 341	2hp.p.	169 $\pm$ 35,11	153 164	416 478
	1hp.p.	127 $\pm$ 48,66	197 111	471 330	3hp.p.	157 $\pm$ 35,61	216 200 262	352 353 427
	3hp.p.	179 $\pm$ 32,05	129	345	24hp.p.	183 $\pm$ 130,65	486 212 266	467 453 428

Tabelle 21

Parameter		ohne FUDR				mit FUDR			
	Zeitpunkt	Überlebende $\bar{x} + s$	Gestorbene	Schw.-Nr.	Zeitpunkt	Überlebende $\bar{x} + s$	Gestorbene	Schw.-Nr.	
GOT (U/l)	p.p.	33 + 8,57	29 33 132 23	284 391 324 341	2hp.p.	357+244	460 100	416 478	
	1hp.p.	102+ 32,32	66 80	471 330	3hp.p.	459+170,8	451 732 554	352 353 427	
	3hp.p.	192+75,99	1170	345	24hp.p.	916+497,49	1075 2160 580	467 453 428	
GPT (U/l)	p.p.	30,6+11,1	15 28 27 17	284 391 324 341	2hp.p.	69 + 28,3	70 41	416 478	
	1hp.p.	35,2+ 7,22	26 20	471 330	3hp.p.	69,7+ 14,9	77 75 74	352 353 427	
	3hp.p.	52,2+ 9,0	60	345	24hp.p.	91,2+ 39,6	153 270 65	467 453 428	

Tabelle 22

Parameter	ohne FUDR				mit FUDR			
	Zeitpunkt	überlebende $\bar{x} \pm s$	Gestorbene	Schw.-Nr.	Zeitpunkt	überlebende $\bar{x} \pm s$	Gestorbene	Schw.-Nr.
$\chi^2_{(u/1)}$	p.p.	25,8 + 19,2	11 10 12 12	284 391 324 341	2hp.p.	9,75 $\pm$ 7,5	18 17	416 478
	1hp.p.	14,4 $\pm$ 1,9	15 11	471 330	3hp.p.	10,0 $\pm$ 4,0	89 14 20	352 353 427
	3hp.p.	15,4 $\pm$ 6,6	10	345	24hp.p.	12,5 $\pm$ 7,0	21 27 17	467 453 428

Tabelle 23

4.4. Berechnung des GOT / CK Quotienten

Nach BICKHARDT (16) ist dies ein Verfahren, mit dem man durch Aktivitätsbestimmung der CK- und GOT- Serumwerte und dem Quotienten aus diesen Werten einen Muskelschaden nachweisen und gegenüber anderen Organschäden differentialdiagnostisch abgrenzen kann.

Es wird ein Quotient aus dem GOT - Exzeß und dem CK - Exzeß gebildet (Exzeß = Enzymwert minus oberer Basiswert*). Bei GOT - Exzeß / CK - Exzeß Quotienten unter 0,5 sind erhöhte Enzymwerte Zeichen eines Muskelschadens, bei einem Quotienten über 10,0 sind sie Zeichen eines Leberschadens.

Tabelle 24

	GOT-Exzeß/CK-Exzeß Leerschweine	GOT-Exzeß/CK-Exzeß FUDR - Schweine
a.p.	0,01	0,009
p.p.	0,02	0,007
1h p.p.	0,04	0,02
2h p.p.	0,07	0,05
3h p.p.	0,06	0,04
24h p.p.	0,06	0,07
72h p.p.	0,09	0,2
7Tg p.p.	0,03	0,06

a.p. = ante perfusionem

p.p. = post perfusionem

*oberer Basiswert = Mittelwert + doppelte Streuung

4.5. Beschreibung der Ergebnisse

Die Serum - Harnstoff - Werte (Tab. 1, Abb. 4) zeigten bei allen Tieren einen signifikanten Anstieg bis 24 h nach der Perfusion, danach fielen sie wieder in den physiologischen Bereich ab.

Bei den Serum - Kreatininwerten (Tab. 2, Abb. 5) war eine leichte Erhöhung bis 24 h nach der Perfusion zu bemerken, sie bewegten sich aber zu allen Zeitpunkten im Normbereich. Sowohl innerhalb beider Gruppen als auch beim Vergleich zwischen ihnen konnte kein statistisch zu sichernder Unterschied festgestellt werden.

Die Serum - Natrium- und Kaliumwerte ließen keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennen (Tab. 4 und 5, Abb. 7 und 8).

Die Serum - Chlorid - Werte der beiden Gruppen unterschieden sich im Vorwert a.p.. Post perfusionem konnten keine signifikanten Veränderungen mehr erkannt werden (Tab. 3, Abb. 6).

Bei den Serum - Kalzium - Werten (Tab. 6, Abb. 9) war bis 24 h p.p. eine deutliche Abnahme festzustellen, die sich bis unter den Normbereich bewegte.

Alle im Rahmen dieser Untersuchung bestimmten Parameter waren am 7. Tag p. op. im physiologischen Bereich.

Aus Tabelle 7, Abb. 10 geht hervor, daß zwischen den Leerschweinen und den FUDR - Schweinen beim Vergleich der Gesamt - Eiweiß - Werten unmittelbar nach der Perfusion ein signifikanter Unterschied bestand.

Die χ - GT - Werte der beiden Gruppen zeigten im Vorwert einen hochsignifikanten Unterschied (Tab. 8, Abb. 11).

Die Werte der Alkalischen Phosphatase lagen außer dem 7 - Tage - Wert in der Zytostatikagruppe höher. Allerdings war hier nur der 1h p.p. - Wert signifikant unterschiedlich (Tab. 9, Abb. 12).

Die GOT stieg zum 24 h - Wert in beiden Gruppen signifikant an, wobei dazu noch der Wert der Zytostatikagruppe signifikant höher lag als der der Leergruppe (Tab. 10, Abb. 13).

Die GPT stieg nur im 24 h - Wert signifikant zum Vorwert an. Allerdings lagen die Werte der FUDR - Schweine 3h und 24 h p.p. signifikant höher als die der Leerschweine zu den gleichen Zeitpunkten (Tab. 11, Abb. 14).

Die Serum - Kreatinkinase - Werte (Tab. 12, Abb. 15) stiegen bis 24h nach der Perfusion an. Zwischen beiden Gruppen gab es keinen statistisch zu sichernden Unterschied. Allerdings lagen die Mittelwerte der FUDR - Gruppe bis 24h p.p. deutlich, aber nicht signifikant über denen der Leerschweine. Innerhalb der Gruppe der Leerschweine zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten vor und drei Stunden nach der Perfusion.

Die Pankreas - Enzyme $\mathcal{L}$ - Amylase und Lipase (Tab. 13, Abb. 16 , Tab. 14, Abb. 17) nahmen bis 24 h p.p. zu. Hier fiel beim Gruppenvergleich der $\mathcal{L}$ - Amylase - Werte ein signifikanter Unterschied unmittelbar und 24h nach der Perfusion auf, während bei den Lipase - Werten innerhalb der Gruppe der FUDR - Schweinen 2 Stunden p.p. Abweichungen vom Vorwert zu verzeichnen waren.

Bei beiden Enzymen sind stets höhere, jedoch nur teilweise signifikante Werte nach der FUDR - Perfusion zu messen.

Auch die Laktatwerte (Tab. 15, Abb. 18) erhöhten sich nach der Perfusion. Innerhalb der Gruppe der FUDR - Schweine zeigte sich ein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert unmittelbar nach der Perfusion. Nach sieben Tagen hatten sich diese Werte wieder normalisiert.

In den ersten 24 h p.p. konnte ein konstanter Anstieg der Leukozytenwerte gesehen werden, wobei er in der FUDR - Gruppe statistisch zu sichern war (Tab. 16, Abb. 19). Vergleicht man die Leukozytenwerte beider Gruppen über die gesamte Versuchszeit, kann man keinen signifikanten Unterschied feststellen.

Die Hämoglobinwerte, der Hämatokrit und die Erythrozytenwerte lagen bei beiden Tiergruppen im physiologischen Bereich (Tab. 17,19,20, Abb. 20,22,23).

Im Gegensatz dazu nahm die Thrombozytenzahl (Tab. 18, Abb. 21) bei allen Tieren bis 24h p.p. wesentlich ab, lag aber nach 7 Tagen wieder im physiologischen Bereich.

Bei den Pankreas - Enzymen und den Transaminasen sollten noch die letztgemessenen Einzelwerte der verstorbenen Tiere mit den Mittelwerten der Überlebenden zu den entsprechenden Zeitpunkten verglichen werden.

Hier fiel beim Vergleich der Lipase - Werte (Tab. 21) in der Gruppe der Leerschweine Schw. Nr. 345 auf,

dessen 3h p.P. - Wert weit über dem entsprechenden Mittelwert der Gruppe der überlebenden Tiere lag. Bei den FUDR - Schweinen zeigten beide Tiere, die 2h p.p. (Nr. 416 und 478), zwei von den drei Tieren, die 3h p.p. (Nr. 352 und 427) und eins der drei, die 24 h p.p. (Nr. 453) verstorben sind, wesentlich höhere Lipase - Werte als die Schweine, die überlebten.

Bei der α - Amylase fiel in der Gruppe der FUDR - Schweine Nr. 352 und 427 von den Tieren, die 3h p.p., und Nr. 467 von den Tieren, die 24h p.p. verstarben, auf (Tab. 21).

Bei der Untersuchung der Transaminasen fielen beim Vergleich der GOT - Werte der verstorbenen mit denen der überlebenden Tiere aus der Gruppe der Leerschweine Nr. 324 und 345 auf (Tab. 22). Auch hier lagen die Werte, die kurz vor Verenden der Tiere gemessen wurden, wesentlich über den Mittelwerten der Überlebenden zu den entsprechenden Zeitpunkten. In der Gruppe der FUDR - Schweine fielen Nr. 353 und Nr. 428 mit ihren hohen GOT - Werten nach der Perfusion auf.

Zwei Schweine aus der FUDR - Gruppe (Nr. 467 und 453) fielen beim Vergleich der GPT - Werte auf. Die letztgemessenen Werte dieser beiden Tiere 24 h p.p. lagen wesentlich über den Mittelwerten der überlebenden Schweine zu diesem Zeitpunkt (Tab. 22).

Beim Vergleich der γ - GT - Werte fiel nur ein Tier (Nr. 352) aus der FUDR - Gruppe auf, das 3h p.p. verstarb. Die γ - GT - Werte lagen bei diesem über dem Mittelwert der überlebenden Schweine (Tab. 23).

V. Diskussion

5.1. Betrachtung der Blutwerte

Ziel der gesamten Untersuchung war es, mit Hilfe der isolierten gastrointestinalen Perfusion eine Methode zur Behandlung von Tumoren und deren Tochtergeschwülsten im Magen - Darmtrakt und seinen Anhangsdrüsen zu entwickeln.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit bestand darin, eventuelle Veränderungen der korpuskulären Blutzusammensetzung und des Serumspiegels von Enzymen, Elektrolyten, Laktat und Harnstoff nach extrakorporaler gastrointestinaler Perfusion ohne und mit Zytostatika aufzuzeigen.

Die Zunahme der Serum - Harnstoffwerte waren auf das OP - Trauma und die katabole Reaktionslage der Schweine zurückzuführen, da diese über mehrere Tage restriktiv gefüttert worden waren. Renale Ausscheidungsstörungen bedingen diese Erhöhungen nicht, da ansonsten auch die Serum - Kreatininwerte sich wesentlich erhöht hätten (38). Sie bewegten sich aber zu allen Zeitpunkten im physiologischen Bereich.

Bei den Elektrolyten fiel vor allem eine signifikante Abnahme der Kalziumwerte auf. Diese Verringerung des Serum - Ca^{++} kann Ausdruck eines verstärkten peri- und postoperativen Kalziumverbrauchs in seiner Eigenschaft als Blutgerinnungsfaktor sein (82).

Der Unterschied bei den Chloridwerten zwischen Leerschweinen und FUDR - Schweinen beruht auf der schon in der Literatur angegebene große Schwankungsbreite (38,84), die einzelnen Werte bewegen sich alle im physiologischen Bereich.

Ebenso bewegen sich die Unterschiede zwischen den unmittelbar nach der Perfusion gemessenen Gesamt - Eiweiß - Werten im Bereich der in der Literatur angegebenen Schwankungsbreite (32,58).

Die auffälligsten Veränderungen gab es im Bereich der Leber- und Pankreasenzyme.

Der Anstieg der GOT - und GPT - Werte nach der Perfusion weist auf eine Zellschädigung der Leber hin (38,95). Diese ist als Folge der gastrointestinalen Perfusion zu sehen, wie auch schon RYAN et al. (80) bei Perfusionen an Rattenlebern feststellten. Nach BICKHARDT (16) erhöht sich die GOT sowohl bei Leberzellschädigungen als auch durch Muskelerkrankungen, die im vorliegenden Fall auf OP - Traumen zurückgeführt werden könnten. Das Ausmaß der Leberzellschädigung ist bei der Perfusion mit 30 mg FUDR wesentlich höher als bei einer Perfusion ohne Zytostatikum, wie es Tabelle 10 und 11 bzw. Abb. 13 und 14 in auffälliger Weise zeigen.

Bei der histologischen Untersuchung von Lebergewebe der Tiere, die bis 24 h nach der Operation verendeten, fand WISSLER (93) vor allen Dingen eine Vakuolisierung der Leberzellen. Auch in den eigenen Untersuchungen konnten bei einigen Tieren, die gestorben waren, festgestellt werden, daß die jeweils letzten praemortal gemessenen Blutwerte höher lagen als bei den überlebenden Tieren zum entsprechenden Zeitpunkt (Tab. 22).

Eine auffallende Zunahme der Werte für die Pankreasenzyme α - Amylase und Lipase (Tab. 13 und Tab. 14) bis 24 h p.p. ist auf entzündliche Prozesse im Pankreas als Folge der Perfusion

zurückzuführen (38). Durch histologische Untersuchungen konnten bei einigen der verstorbenen Tiere Veränderungen im Sinne einer Pankreatitis und fettiger Degeneration des Pankreas bestätigt werden (93). Auch hier lagen die letzten praemortal gemessenen Werte dieser Tiere wesentlich über denen der Überlebenden (Tab. 21).

Auch die Kreatinkinasewerte, die beim Schwein hohe Muskelspezifität haben, stiegen während der gastrointestinalen Perfusion wesentlich an (Tab. 12, Abb. 15). Bei der Berechnung des GOT / CK Quotienten (Tab. 24) ergaben sich immer Werte kleiner als 0,5. Dies bedeutet, daß Muskelschädigungen vorliegen, die wieder durch das OP - Trauma zu erklären wären. Allerdings muß berücksichtigt werden, daß schon die Untersuchung von Blut der Schlachtschweine, das zur Perfusion und Transfusion während der Operation benutzt wurde, CK - Werte stets über 10000 U / l zeigte.

Der Anstieg der Laktatwerte ist auf eine vermehrte anaerobe Glykolyse in der Peripherie zurückzuführen (58). Diese tritt vor allen Dingen nach starken physischen Belastungen auf, die in unserem Fall durch das OP - Trauma hervorgerufen wurden (65).

Bei den überlebenden Tieren wurde 7 Tage nach der Perfusion in keinem Falle der untersuchten Parameter Abweichungen von physiologischen Werten gefunden. Auch die histologischen Untersuchungen (93) bestätigten, daß die untersuchten Organe der überlebenden Tiere keine Unterschiede mehr zum gesunden Gewebe aufweisen.

Daraus kann man schließen, daß bei der isolierten gastrointestinalen Perfusion ohne Zytostatikum und bei einem Zusatz von 30 mg FUDR in den perfundierten Organen irreversible, tödliche Schädigungen an Leber und Pankreas

auftreten können. Bei den in diesen Versuchen gestorbenen Tieren muß man zwischen Operations- und Versuchsfatalität differenzieren. Wie die Werte in Tab. 21, 22 und 23 zeigen, weisen die Serumwerte der meisten gestorbenen Tiere der Gruppe ohne FUDR keine wesentlichen Abweichungen zu denen der Überlebenden derselben Gruppe auf. Bei den Tieren 324 und 345 aus der Gruppe der Leerschweine fallen erhöhte Lipase - und GOT - Serumwerte auf (Tab. 21 und Tab. 22). Diese liegen annähernd so hoch wie die Werte der überlebenden oder gestorbenen Schweine der FUDR - Gruppe. Bei diesen Tieren könnte es sich um echte Perfusionsschäden handeln, bei den anderen gestorbenen Leerschweinen handelt es sich wahrscheinlich um OP - Fehler. Tatsächlich stimmt dieses Ergebnis mit den Sektionsbefunden aus den Untersuchungen von WISSLER (93) überein. (Schwein Nr. 324 hatte eine Lebernekrose, Schwein Nr. 345 eine Pankreatitis , die anderen Tiere der Gruppe ohne FUDR starben in Folge OP - technischer Probleme). Bei den verstorbenen Tieren der FUDR - Gruppe kann man aus den ohnehin erhöhten Serumwerten keine Rückschlüsse auf die Todesursache ziehen. Allerdings scheinen bei den Tieren Nr. 416, 478, 453 und 467 die stark erhöhten Pankreasenzymwerte auf eine Pankreatitis hinzuweisen. Bei den Schweinen Nr. 453 und 467 fallen erhöhte Leberenzymwerte auf, die im Zusammenhang mit einer Lebernekrose gesehen werden könnten. Beim Vergleich mit den Aufzeichnungen von WISSLER (93) wird dies bestätigt.

5.2. Kritische Betrachtung der Perfusionsmethode

Das Prinzip der isolierten regionalen Perfusion mit einem Zytostatikum besteht darin, möglichst hohe, tumor-toxische Konzentrationen von Chemotherapeutika an den gewünschten Ort der Wirkung zu bringen, ohne dem übrigen Organismus dabei zu schaden (78).

Die akuten (z.B. Erbrechen) und chronischen (z.B. Knochenmarksdepression) systemischen Nebenwirkungen kommen nach der regionalen Perfusion nicht vor (60).

Die Sicherheit der regionalen Perfusion hängt vor allem vom Grad der Dichtigkeit des isolierten, extrakorporalen Kreislaufs ab (40). Diese wurde während der Perfusion durch ein nuklearmedizinisches Untersuchungsverfahren überwacht (92).

So konnte mit Hilfe der gastrointestinalen Perfusion eine weitaus höhere und damit wirksamere Dosierung von Zytostatikum angewandt werden, als es im systemischen Kreislauf vertretbar gewesen wäre. Es kann also in diesem Falle gezielter und effektiver auf kolorektale Tumore und Leberkarzinome gewirkt werden.

Allerdings wäre zu überlegen, ob man sich den chirurgischen Eingriff, der doch sehr aufwendig ist, nicht ersparen könnte, indem man FUDR durch Katheter in die geeigneten Arterien des Gastrointestinaltraktes einbringt. Da FUDR einen Leber - Uptake von 96 % hat (54), würde sich auch hier eventuell eine effektive Dosierung anwenden lassen, ohne daß schädliche Nebenwirkungen im Gesamtorganismus zu erwarten sind.

VI. Schrifttumsverzeichnis

- (1) AIGNER K., WALTHER H., TONN J., WENZL A.,
HECHTEL R., MERKER G., SCHWEMMLE K.
First experimental and clinical results
of isolated liver perfusion with cyto-
toxics in metastases from colorectal
primary.
Canc. Res. 86, 99 - 102 (1983)
- (2) AIGNER K., SCHWEMMLE K.
Die isolierte Leberperfusion.
Abstract vom Vortrag am onkologischen
Kongress, München, Oktober (1983)
- (3) ALI A., EL DOMEIRI
The interrupted occlusion of the liver
artery and the infusion of chemo-
therapeutics
F.R.C.S. (Eng.) Chicago III., Surg.
Gynecol. Obstet. 143, 107-109, (1976)
- (4) ALLEN W.M., PATTERSON D.S.
The possible relationship between plasma
creatine phosphokinase activity and
muscle characteristic in the pig
Proceedings of the 2nd International
Symposium on condition and meat quality
of the pig
Wageningen Centre for Agriculture Pub-
lishing and Documentation, (1971)
- (5) ALTMANN Ph.L., DITTMER D.S.
Blood and other body fluids - Biological
Handbooks
Rodeville, Federation for experimental
biology, (1971)

- (6) ARDENNE v. M.
Theoretische und experimentelle Grundlagen
der Krebs - Mehrschritttherapie Bd. 2
2.Aufl., VEB Verlag Volk und Gesundheit
Berlin (1970/71)
- (7) ARDENNE v. M., CHAPLAIN R.A.
In vivo Versuche zur Krebs - Mehrschritt
Prophylaxe durch starke Intensivierung des
O₂ - Stoffwechsels aller Gewebe
Naturwiss. 5, 221-227, (1971)
- (8) ARDENNE v. M.
Krebserkrankung und körpereigene Abwehr
Naturwiss. Rdsch. 24, 520-525, (1971)
- (9) ARDENNE v. M.
Die Krebs - Rezidiv - und Metastasen -
Prophylaxe durch O₂ - Mehrschritt - Immun-
stimulation
Ärztezeitschr. für Naturheilverfahren 22,
318-341, (1981)
- (10) AUSMANN R.K.
Development of a technique for isolated
perfusion of the liver
J. Med. 61, 3993, N.Y.State, (1961)
- (11) BADE U.
Die klinische Bedeutung der Transaminasen
für die klinische Diagnostik in der Veteri-
närmedizin
Vet. med. Diss., Hannover, (1969)
- (12) BALASEGARAM M.
Management of primary liver cell carcinoma
Am. J. Surg., 130. 33 - 39, (1975)

- (13) BALCH C.M., MARSHALL M. URIST, SENG JAW SOONG,
Mc. GREGOR MARIE
A prospective phase II - clinical trial of
continous FUDR regional chemotherapy for
colorectal metastases to the liver, using a
totally implantable Drug Infusion Pump.
Annals of Surg., 198, 567 - 573, (1983)
- (14) BARLOGIE B., CORY P.M., YIP E.
Total body hyperthermia with and without
chemotherapy for advanced human neoplasms
Canc. Res. 39, 1481 - 1489, (1979)
- (15) BICKHARDT K.
Laborwerte beim Schwein
in: Schulze/Bickhardt/Bollwahn/v.Mickwitz/
Plonait
Klinik der Schweinekrankheiten
Verlag M.& H. Schaper, Hannover, (1980)
- (16) BICKHARDT K.
Ein enzymatisches Verfahren zur Erkennung
von Muskelschäden beim lebenden Schwein
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 76, 601 -604 und
691 - 694, (1969)
- (17) BOODIE A.W., BOOKER L., MULLINS J.D., CLIFFORD J.,
BUCKLIEY C., Mc. BRIDE M.
Hepatic hyperthermia by total isolation
and regional perfusion in vivo
Surg. Res. 26, 447 - 457, (1979)
- (18) BRASFIELD R.D., BOWDEN L., Mc. PEAK C.L.
Major hepatic resection for malignant
neoplasms of the liver
Ann. Surg. 176, 171 - 181, (1972)

- (19) BRAUN J., LINDNER H., ERHARDT W., KNESCHAUREK P.,
SCHÜTZ W., HOFMAN R.
Transrektaler Ultraschall bei der hoch-
dosierten Afterloading - Strahlentherapie
des Prostatakarzinoms mit Ir - 192
Kongressband des Nordrhein - Westfälischen
Urologenkongress (1984)
- (20) BRAYSHAW B.J.
Manual and automated techniques for total
and conjugated bilirubin
Med. Lab. Technol. 28, 133, (1971)
- (21) BREEDIS C., YOUNG G.
The blood supply of neoplasms in the liver
Am. J. Path. 30, 969 - 970, (1953)
- (22) BRUNNER K.W.
Die adjuvante Therapie bei kolorektalen
Karzinomen
Helv. Chir. Acta, 48, 879 - 887, (1982)
- (23) BULL J.M., LEES D., SCHVETTE W.
Whole body hyperthermia : a phase I trial
of a potential adjuvant to chemotherapy
Ann. Intern. Med. 40, 317 - 323, (1979)
- (24) BURNETT H.F., MABURY C.D., WESTBROOK K.C.,
CAMPBELL G.S.
Regional perfusion as an experimental
study
From the Department of Surgery, Univ. of
Arkansas for med. sciences, Little Rock
USA, (1976)

- (25) CADY B.
Hepatic arterial patency and complications
after catheterization for infusion chemotherapy
Ann. Surg. 178, 156, (1973)
- (26) CALMANN K.C., SMYTH J.F., TATTERSALL M.H.N.
Basic principles of chemotherapy
The McMillan Press LTD, London, (1980)
- (27) CLOUSE M.E., AHMED M., RYAN R.B., OBERFIELD R.A.,
McCASSREY J.A.
Complications of a long term transbrachial
hepatic arterial infusion chemotherapy
Amer. J. Roentgenol. 129, 799, (1977)
- (28) CORI C.F., CORI G.T.
Glycogen formation in the liver from D- and
L - lactic acid
J. Biolog. Chem. 81, 389 - 403, (1929)
- (29) CREECH O., KREMENTZ E.T., RYAN R.F., WINDBLAD J.N.
Chemotherapy of cancer, regional perfusion
utilizing an extracorporeal circuit
Ann. Surg. 148, 616 - 625, (1958)
- (30) DEUTSCH E., GEYER G.
Laboratoriumsdiagnostik
Berlin, Steinkopf, (1969)
- (31) EL DOMEIRI A., HUVOS A.G., GOLDSMITH H.S.,
FOOTE F.W.
Primary malignant tumors of the liver
Cancer 27, 7 - 21, (1971)
- (32) Ebernhagen D.
Klinische Chemie und Hämatologie
München, Urban und Schwarzenberg, (1971)

- (33) ENGLERT H., KOPP C.H.
Schweineerkrankungen infolge Mangels an
tierischem Eiweiß
Z. Tierphysiol., Tierernähr., Futtermittelk.
12, 195 - 202, (1957)
- (34) ENGLERT L.R.
Untersuchungen über den Gehalt an Calcium,
anorganischem Phosphor und an alkalischer
Phosphatase beim klinisch gesunden Schwein.
Vet. med. Diss., Hannover, (1966)
- (35) ERHARDT W., HEBESTEDT M., RECHL H., BACHMEIER J.,
SCHEBITZ H., BOLLWAHN W., BLÜMEL G.
Kurz- und Einleitungsnarkose beim Schwein
mit Azaperon (R 1929) i.m. und Etomidat
(R 16659, R 16660) i.v.
Tierärztl. Umschau,
38, 463 - 468, (1983)
- (36) FORTH W., HENSCHLER D., RUMMEL W.
Allgemeine und spezielle Pharmakologie
und Toxikologie
Bibliographisches Institut Mannheim/ Wien/
Zürich, 3. Aufl., (1980)
- (37) FLOREY E.
Lehrbuch der Tierphysiologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart, (1975)
- (38) FÜRLI M., GARLT C., LIPPMANN R.
Klinisch chemische Labordiagnostik
S. Hirzel Verlag, Leipzig, (1981)
- (39) GANONG W.F.
Medizinische Physiologie
Berlin, Springer Verlag, (1971)

- (40) GARAS J., BESBEAS G., EVANGELOU G., FASSOULAKI A.,
DANOPOULOU I., ANGERETAS A., KOKKALIS G.,
MARAGOUDAKIS S., GEORGARA A.

A surgical technique decreasing the leakage
of drugs during regional perfusion for
advanced neoplasms

Pan. med. 18, 18 - 21, (1976)

- (41) GIOVANELLA B.C., STEHLIN J.S., MORGAN A.C.
Selective lethal effect of supranormal
temperatures on human neoplastic cells
Canc. Res. 36 : 3944 - 3948, (1976)

- (42) GLAWISHNING E., SCHLERKA G., SCHULLER W.,
BAUMGARTNER W.

Arbeitswerte in der Labordiagnostik
Wien. tierärztl. Mschr. 64, 12, (1977)

- (43) GOODMAN - GILMAN A., GOODMAN L.S., GILMAN A.
The Pharmacological Basis of Therapeutics
MacMillan Publishing Co., Inc., 6. Aufl.
New York, (1980)

- (44) GUNDERSBERG H.J.

Kreatinin, urea nitrogen of rest nitrogen
in plasma

Nord. vet. med. 22, 536 - 541, (1970)

- (45) GUNDERSON L.L., SOSIN H.

Areas of failure found at reoperation
(second or symptomatic look) following
curative surgery for adenocarcinoma of the
rectum

Cancer (Philadelphia) 34, 1278, (1974)

- (46) HARBERS E., CHAUDHURI N., HEIDELBERGER C.
Flurinated pyrimidines , J. biol. Chem. 234,
1255 - 1262, (1959)
- (47) HARBERS E.
Nukleinsäuren - Biochemie und Funktionen
Bd. 1, 2. Aufl., Georg Thieme Verlag
Stuttgart, (1975)
- (48) HEBERER G., KÖTE W., TSCHERNE H.
Chirurgie
3. Aufl., Springer Verlag Berlin/ Heidelberg
/ New York, (1980)
- (49) HEBESTEDT M.
Die Anästhesie beim Schwein unter Azaperon
und Etomidate
Vet. med. Diss., München, (1983)
- (50) HELLMANN H.
Der Reststickstoffgehalt im Schweineblut
Vet. med Diss., Hannover, (1953)
- (51) HERMANN T., ZUSAKI C., ANDERSON R., HUTTER J.,
BLITT C.D., MALONE J.M., LARSON D.F., DEAN JUDITH C.
Roth H.B.
Whole body hyperthermia and chemotherapy
for treatment of patient with advanced
refractory malignancies
Cancer Treat Rep.66, 259 - 265, (1982)
- (52) HIGGINS G.M., ANDERSON R.S.
Isolation and perfusion of liver for
cancer chemotherapy
J. Surg. Res. 15, 87, (1973)
- (53) HEALY J.E., SMYTH J., CLAR P., STEHLIN J.S.,
WITTE E.C.
Hepatic tissue tolerance to thio - TEPA
administered by isolation perfusion technique
J. Surg. Res. 1, 111, (1961)

- (54) HOLL ELFRIEDE, ZÄNKER K.S., LANGE J., SIEWERT J.R.
On differential affinities of two anticancer
analogues to their target
Proc. Future Trends in chemotherapy
Bioscience Ediprint Inc., Geneva, Schweiz
(in press)
- (55) JONAK J., BECK H.
Die hypertherme Cytostatikaperfusion -
eine adjuvante Therapie bei Weichteil-
sarkomen der Extremitäten
Langenbecks Arch. Chir. 355, 157 - 163, (1981)
- (56) KEUL J., DOLL E., STEIM H., FLEER U., REINDELL H.
Über den Stoffwechsel des menschlichen
Herzens - III. Der oxydative Stoffwechsel
des menschlichen Herzens unter verschiedenen
Arbeitsbedingungen
Pflügers Arch. ges. Phys. 282, 43-53, (1965)
- (57) KLEINSCHMIDT J.
Vergleichende Autoradiographie eines bestrahl-
ten Tiertumors nach H-Thymidin-Markierung in vitro.
Med. Diss. München, (1972)
- (58) KOLB E.
Lehrbuch der Physiologie der Haustiere
Jena, Gustav Fischer Verlag, (1962)
- (59) KRAFT H.
Labormethoden der Veterinärmedizin bei
Haussäugetieren
Kelheim, Leik Druck, (1964)
- (60) KREMENTZ E.T., RYAN R.F.
Chemotherapy of melanoma of the extremities
by perfusion : Fourteen Years clinical
experience
Ann. Surg. 175, 900 - 906 (1972)

- (61) LANGE J., ZÄNKER K.S., SIEWERT J.R., EISLER K.,
KOLB E., BLÜMEL G., REMY W.
Extrakorporal induzierte Ganzkörperhyper-
thermie bei konventionell inkurablen
Malignompatienten
Dtsch. med. Wschr. 108, 504 - 509, (1983)
- (62) LANGE J., ANGERER R., ZÄNKER K.S., SIEWERT J.R.,
BLÜMEL G.
Wirkung der Ganzkörperhyperthermie auf den
VX - 2 - Tumor des Kaninchens
Kongressbericht der 25ten Jahrestagung der
österreichischen Gesellschaft für Chirurgie
Graz, 100 - 101, (1984)
- (63) LARKING J.M., EDWARDS W.S., SMITH D.E.
Systemic thermotherapy: Description of a
method and physiologic tolerance in clinical
subjects
Cancer 40, 3155 - 3159, (1977)
- (64) LARKING J.M.
A clinical investigation of total body
hyperthermia as cancer therapy
Canc. Res. 39, 2252 - 2254, (1979)
- (65) MAAS F.
Einfluß von physischen und psychischen
Belastungen auf den Laktatblutspiegel beim
Hausschwein
Vet. med. Diss., Hannover, (1976)
- (66) MARSBOOM R., SYMOENS J.
Ervaringen met Azaperone (R 1929) als
sedativum bij het vaken
Tiedschr. Diergeneesk. 1, 3 - 15, (1968)

- (67) MORI S., CLARKSON B., MASLE ELSIE T., LAWRENCE W.
An experimental perfusion system using the
rabbit VX - 2 - carcinoma
Surg. Res. 2, 268 - 282, (1962)
- (68) MORI W., MASUDA M., MIYANAGA T.
Hepatic artery ligation and tumor necrosis
in the liver
Surg. 59, 359, (1966)
- (69) NEUNDORF R.
Schweinekrankheiten
Jena, Gustav Fischer Verlag, (1973)
- (70) OVERGAARD J.
Effect of hyperthermia on malignant cells
in vivo : A review and a hypothesis
Canc. Res. 39, 2637, (1977)
- (71) OWENS A.H.
Tumor cell heterogeneity - a perspective
Academic Press, N. Y., (1982)
- (72) PARKS L.C., MINABERRY D., SMITH D.P.
Treatment for far advanced bronchogenic
carcinoma by extra corporally induced
systemic hyperthermia
J. Thorac. Cardiovasc. Surg 78, 883 - 892
(1979)
- (73) PETTIGREW R.T., GALT J., LUDGATE C.M.
Clinical effects of whole body hyperthermia
in advanced malignancies
Br. Med. J. 4, 469 - 482, (1974)

- (74) PFALZER R.J., HEIDELBERGER C.
Studies on the quantitative biology of hyper-
thermia killing off the Ca cells
Canc. Res. 33, 415 - 422, (1973)
- (75) PILLAR G.
Der Gehalt an Hämoglobin, Leukozyten und
Erythrozyten unter Berücksichtigung von
Geschlecht, Alter und Gewicht beim Schwein
Vet. med. Diss., Hannover, (1953)
- (76) RIES G., KRIEGLSTEINER P.
Möglichkeiten und Vorzüge des Afterloading-
Verfahrens bei der Kontakttherapie
gynäkologischer Tumore
Bayr. Ärzteblatt 3, 146 - 152, (1983)
- (77) ROWELL L.B., KRANING I., EVANS T.O.
Splanchnic removal of lactate and pyruvate
during prolonged exercise of man
J. Appl. Physiol. 21, 1773 - 1783, (1966)
- (78) RYAN R.F., KREMENTZ E.T., CREECH O., WINDBLAD J.N.,
CHAMBLEE W., CHEEK H.
Selected perfusion of isolated viscera
with chemotherapeutic agents using an
extracorporeal circuit
Surg. Forum 8, 158 - 161, (1958)
- (79) RYAN R.F., WINDBLAD J.N., KREMENTZ E.T., CREECH O.
Treatment of malignant neoplasms with
chemotherapeutic agent utilizing pumps
oxygenator : Technic and results
Bull. Tulane M. Fac. 17, 133, (1958)

- (80) RYAN C.J., BIOL L.I., RYAN S., WOOD B.,
BLUMGARD L.H.
Technique for in vivo perfusion of chemo-
therapeutic agents into rat liver
J. Surg. Res. 26, 142 - 149, (1979)
- (81) SCHALM O.W.
Veterinary Hematology
Philadelphia, Lea and Febinger (1965)
- (82) SCHEUNERT A., TRAUTMANN A.
Lehrbuch der Veterinärphysiologie
Verlag P. Parey, Berlin/ Hamburg, (1976)
- (83) SCHMIDT E., SCHMIDT F.W., LESCH F., SIEGESMUND C.,
BOCKHORN H., PICHLMAYR R.
Enzyme activities in the liver and serum
of pigs after allogenic liver trans-
plantations
Herausgeber: T. S. Lie / A. Gütgemann
Baden - Baden, (1974)
- (84) SCHRÖTER J.
Untersuchungen über den Natrium-, Kalium-
und Kalziumgehalt im Schweineblut unter
besonderer Berücksichtigung der Tages-
schwankungen
Vet. med. Diss., Leipzig, (1962)
- (85) SCHULZE F.
Das Verhalten des Gehaltes an Natrium,
Kalium, Kalzium und Magnesium im Serum sowie
die Veränderung beim Schwein nach Verab-
reichung von ACTH und verschiedenen Kortiko-
steroiden
Vet. med. Diss., Leipzig, (1967)

- (86) SCHULZE W., BICKHARDT K., BOLLWAHN W., v. MICKWITZ G., PLONAIT H.
Klinik der Schweinekrankheiten
Verlag M.& H. Schaper, Hannover, (1980)
- (87) SHOPE R.E.
Infectious papillomatosis of rabbits
J. Exp. Med. 58, 607, (1933)
- (88) STORM K.F., KAISER L.R., GOODNIGHT J.E., HARRISON W. H., ELLIOT R.S., GOMES ANTOINETTE S., MORTAN D.L.
Thermochemotherapy for Melanoma Metastases in liver
Cancer 49, 1243 - 1248, (1982)
- (89) TAYLOR J.
Cytotoxic perfusion for colorectal liver metastases
Br. J. Surg. 65, 109 - 114, (1978)
- (90) WAGINGER H., BAUMGARTNER W., SCHMIDT SUSANNE, MAYR B.
Beitrag zur Problematik des Parkinson Syndroms (PSS)
Wien. Tierärztl. Mschr. 68, 179 - 185, (1981)
- (91) WEINHARDT H.
Die isolierte, gastrointestinale Perfusion am Schwein - operative Durchführung und Monitoring, Med. Diss., München (in Vorbereitung)
- (92) WENZL M.
Die isolierte, gastrointestonale Perfusion am Schwein - die technische Durchführung und Messung des FUDR - Plasma - Spiegels im extrakorporalen Kreislauf
Med. Diss., München (in Vorbereitung)

- (93) WISSLER R.

Die isolierte gastrointestinale Perfusion
am Schwein - makro- und mikromorphologische
Untersuchungen der perfundierten Organe
Vet. Med. Diss., München, (in Vorbereitung)

- (94) WOOD C., KARRAN S.J., BLUMGART L.H.

Metabolic changes following varying
degrees of partial hepatectomy in the rat
Brit. J. Surg. 60, 613, (1973)

- (95) WRETLIND B., KORSTADIUS P., LINDBERG P.

Transaminase and transferase activities in
blood plasma and in time of normal pigs
Zbl. Vet. Med. 91, 963 - 969, (1959)

- (96) VERTER W., BUSCH W.

Untersuchungen über den Einfluß von Zyklus-
blockern auf einige hämatologische Werte
beim Rind und beim Schwein
Mh. Vet. Med. 26, 123 - 127, (1971)

- (97) ZETKIN , SCHALDACH H.

Wörterbuch der Medizin
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1974)

VII. Zusammenfassung

Ziel der gesamten Untersuchungen zur isolierten gastrointestinalen Perfusion war es, eine Methode zur Behandlung von Tumoren und deren Tochtergeschwülsten im Magendarmtrakt und seinen Anhangsdrüsen zu entwickeln. Die Versuche wurden an Schweinen durchgeführt.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, eventuelle Veränderungen der korpuskulären Blutzusammensetzung und des Serumspiegels von Enzymen, Elektrolyten, Laktat und Harnstoff nach extrakorporaler, gastrointestinaler Perfusion ohne und mit Zytostatika aufzuzeigen.

Bemerkenswerte Veränderungen nach der isolierten, gastrointestinalen Perfusion gab es vor allem im Bereich der Leber- und Pankreasenzyme. Die Lipasewerte, die α -Amylase - Werte, die GOT-, GPT- und γ -GT - Werte nahmen nach der Perfusion signifikant zu, wobei die gemessenen Werte der mit FUDR perfundierten Tiere über denen der ohne Zytostatikum perfundierten Schweine lagen. Auch zeigten einige Tiere, die vor dem 7. Tag p.p. verstarben, wesentlich höhere Leber- und Pankreasenzymwerte als die Mittelwerte der überlebenden Tiere zu diesem Zeitpunkt, was auch den histologischen Befunden entsprach (Pankreatitis, Leberzellschädigung).

7 Tage nach der Perfusion lagen alle gemessenen Parameter wieder im physiologischen Bereich. Dies wurde auch durch histologische Untersuchungen der perfundierten Organe bestätigt, die nach 7 Tagen keine Unterschiede mehr zum gesunden Gewebe zeigten.

VIII. Summary

Isolated gastrointestinal perfusion of the pig - hematological and serological investigations

The intention of this research project was to develop a method to treat tumors and their metastases of the gastrointestinal tract and its glands.

The goal of this study was to determine and compare changes of the corpuscular blood composition and the serum levels of enzymes, electrolytes, lactate and urea after extracorporeal gastrointestinal perfusion depending on treatments with or without cytostatica.

Remarkable changes occurred mainly with liver and pancreatic enzymes after the isolated gastrointestinal perfusion.

The levels of lipase, α -amylase, GOT, GPT and γ -GT increased significantly after the perfusion. The levels of the perfused animals treated with FUDR were higher than the levels of untreated perfused animals.

Some of the animals which died prior to the 7th day p.op. had significantly higher liver and pancreatic enzyme levels than the mean values of the surviving animals at the same time. This corresponds to the results of the histological examinations (pancreatitis and liver cell noxes)

All measured parameters were within the physiological norm at the 7th day after the perfusion. This was supported by the histological examinations of the perfused organs. Differences between healthy tissue and seven day old perfused tissue could not be confirmed.

IX. Verzeichnis der Abkürzungen

i.v.	intravenös
i.m.	intramuskulär
p. op.	post operationem
a.p .	ante perfusionem
p.p .	post perfusionem
KGW	Körpergewicht
a.	arteriell
v.	venös
Op.	Operation
h	Stunde
min.	Minute
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
z.B.	zum Beispiel
VW	Vorwert
$\bar{x}$	Mittelwert
s	Standardabweichung
Abb.	Abbildung
Tab.	Tabelle
n	Anzahl der Tiere
sec.	Sekunde

Danksagung

Herrn Professor Dr. med. G. Blümel danke ich für die Überlassung von Thema und Arbeitsplatz.

Herrn Professor Dr. med. vet. W. Bollwahn danke ich für die Übernahme der Arbeit an die Tierärztliche Fakultät der Ludwig - Maximilian - Universität und die jederzeit gewährte Unterstützung.

Bei Herrn Dr. J. Lange und Herrn Dr. M. Stressle bedanke ich mich für die Durchführung der Operationen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil W. Erhardt. Seine engagierte Hilfe, stete Hilfsbereitschaft, Anleitung und Korrektur ermöglichten das Erstellen dieser Arbeit.

Großen Dank schulde ich allen Mitarbeitern des Instituts für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München für ihre technische Mithilfe bei der Versuchsdurchführung.

Lebenslauf

Ich wurde am 23.2.1958 als zweites Kind des Tierarztes Dr. Werner Schütz und seiner Ehefrau Margarete in Rheinfelden / Baden geboren, wo ich auch die Volksschulzeit und das Gymnasium bis zum Abitur 1976 besuchte.

Die Zeit vom Sommer 1976 bis Sommer 1977 verbrachte ich in USA, anschließend begann ich mit einem Italienisch-Studium in Italien. Dort blieb ich bis zu meiner Zulassung zum Tiermedizinstudium im Mai 1978 an der Tierärztlichen Hochschule Hannover. Nach dem ersten Staatsexamen wechselte ich an die Tierärztliche Fakultät der Ludwig - Maximilians - Universität, München. Die Approbation erhielt ich im Juni 1983.

Vom Juli 1983 bis Dezember 1984 arbeitete ich an meiner Dissertation am Institut für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München.

Seit 1982 bin ich mit dem Tierarzt Dr. Friedrich Schütz verheiratet. Wir sind Eltern einer Tochter und eines Sohnes.

